MEDICINALIS

CURS de MORFOPATOLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

CONSTANTIN TAŞCĂ

CURS DE MORFOPATOLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

Colecţia *Medicinalis* a editurii **ALL** cuprinde:

1. **Farmacologie** - Valentin Stroescu - 1992, 1993, 1994
2. **Anatomia omului** - Vol. I **Aparatul locomotor** - Vol. II **Splanhnologia** - Victor Papilian, Ediţia a VII-a, ediţie îngrijită de Ion Albu - 1992, 1993
3. **Parazitologie medicală** - Simona Rădulescu, Ernest Meyer - 1992, 1993
4. **Îndreptar pentru prescrierea medicamentelor** - Valentin Stroescu, Iosefina Corciovei Constantinescu, Rodica Ciubotaru, Ion Fulga - 1992, 1993
5. **Clinică medicală. Analize şi sinteze** Vol I, Vol. II, Vol. III - Simion Purice - 1993
6. **Compendiu de histologie** - Ion Gherman - 1993
7. **Compendiu de parazitologie clinică** - Ion Gherman - 1993
8. **Stresul psihic şi bolile interne** - Ioan Bradu Iamandescu - 1993
9. **Explorarea ultrasonică a sistemului vascular cervico-cerebral** - Andrei Nistorescu - 1993
10. **Anatomia topografică** - Ion Albu - 1994
11. **Istoria medicinei** - Radu Iftimovici - 1994
12. **Două boli parazitare grave - trichineloza şi chistul hidatic** - Ion Gherman - 1994
13. **Gimnastica medicală** - A. M. Ionescu - 1994
14. **Sistemul imun în patologia generală** - D. Pereţianu - 1995
15. **Masajul - procedee tehnice, metode, efecte, aplicaţii în sport** - A. M. Ionescu - 1994
16. **Microsisteme, timpi optimi şi puncte extrameridian în acupunctură** - V. Tureanu, L. Tureanu - 1994
17. **Acupunctura în obstetrică şi ginecologie** - V. Tureanu, L. Tureanu - 1994
18. **Manual de psihologie medicală** - I. Bradu Iamandescu - 1994
19. **Compendiu de virusologie** - Alexandra Mihail - 1994
20. **Fauna de interes medical** - I. Năstoiu - 1994
21. **Manual de medicină internă pentru cadre medii** - C. Borundel - 1994
22. **Fundamentele biofizicii medicale** Vol. I - Aurel Popescu - 1994
23. **Infecţia de focar - reevaluare imunopatologică şi clinică** - I. Urseanu, V. Lotreanu - 1994
24. **Îndreptar clinic de pediatrie** - S. Iling, S. Spranger - trad. din lb. germană - 1994
25. **Îngrijirea sugarului şi copilului** - Benjamin Spock - trad. din lb. engleză -1994
26. **Atlas de anatomie** - K.-J. Moll, M. Moll - trad. din lb. germană - 1994
27. **Microbiologie şi imunologie** - A. Schäffler, I. Altekrüger - trad. din lb. germană - 1994
28. **Chimie farmaceutică** Vol. I - Gh. Dănilă - 1994
29. **Medicamente moderne de sinteză** - Gh. Dănilă - 1994
30. **Depresii - noi perspective** - Radu Vrasti - 1994
31. **Sănătatea publică şi managementul sanitar** - Dan Enăchescu, Mihai Gr. Marcu - 1994
32. **Mică enciclopedie de balneoclimatologie a României** - Elena Berlescu - 1995
33. **Anestezia subarahnoidiană şi peridurală** - Ion Cristea - 1994
34. **Teste şi sinteze de biologie şi histologie** - Ion Gherman - 1995
35. **Compendiu de electrocardiografie clinică** - Eugen Popescu - 1994

Scanned with OKEN Scanner

CURS DE MORFOPATOLOGIE

PROF. UNIV. DR. CONSTANTIN TAŞCĂ

Universitatea de Medicină şi Farmacie
"CAROL DAVILA"
Catedra de Morfopatologie

Editura ALL
Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner

© 1994 - Editura **ALL**
Curs de morfopatologie
Constantin Taşcă
ISBN 973-571-023-4
Toate drepturile rezervate Editurii **ALL**.
Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată
fără permisiunea scrisă a Editurii **ALL**.
Copyright © 1994 by B.I.C. ALL srl.
All rights reserved.
The distribution of this book outside Romania
is prohibited without the written permission of B.I.C. ALL srl

Editura **ALL** Bucureşti
Calea Victoriei 120
☎ 312.41.40, 650.44.20 Fax: 312.34.07

Redactor: Emilia Stere
Coperta: Stelian Stanciu
Tehnoredactare computerizată: Mircea Moldoveanu
BIC - **ALL** srl

PRINTED IN ROMÂNIA

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

1. PERTURBĂRI ALE CREŞTERII ŞI DIFERENŢIERII CELULARE 1

Perturbări moştenite asociate cu diminuarea creşterii celulare 1
Perturbări dobândite asociate cu diminuarea creşterii celulare 1
Perturbări cu mărirea creşterii celulare 3
Perturbări calitative ale creşterii celulare 5

2. TULBURĂRI CIRCULATORII 7

Tulburările circulaţiei sanguine 7
Tulburări circulatorii prin modificări ale volumului sângelui circulant 7
Tulburări circulatorii prin obstrucţii vasculare 9
Tromboza 9
Coagularea diseminată intravasculară 12
Embolia 13
Infarctul şi infarctizarea 15
Tulburări circulatorii prin pierderea masei sanguine (hemoragia) 17
Sindromele hemoragice 18
Şocul 19
Edemul 20

3. LEZIUNI DISTROFICE 23

Tulburările metabolismului proteinelor 23
Distrofii proteice ale celulelor 23
Distrofii proteice ale substanţelor intercelulare 24
Perturbările metabolismului lipidic 29
Perturbări ale metabolismului hidraţilor de carbon şi ale mucopolizaharidelor 31
Perturbări ale metabolismului purinelor 34
Perturbări ale metabolismului pigmenţilor 34
Perturbările metabolismului substanţelor minerale 37

4. INFLAMAŢIA 38

Caracterele morfologice fundamentale ale inflamaţiei 38
Celulele exsudatului inflamator 40
Migrarea leucocitelor din vase şi deplasarea lor în ţesuturi 41
Tipuri de inflamaţii 42
Inflamaţii exsudative 42
Inflamaţii alterative 44
Inflamaţiile proliferative 44
Inflamaţii proliferative nespecifice 45
Inflamaţii granulomatoase cu specificitate parţială (într-un anumit context clinic şi paraclinic) 45
Inflamaţii de corp străin 48
Inflamaţii specifice 48
Tuberculoza 48
Sifilisul 51
Lepra 52
Rinoscleromul 53
Inflamaţii parazitare 53

Scanned with OKEN Scanner

5. **PROCESELE REGENERATIVE** 56
Regenerarea celulară 56
Vindecarea plăgilor 58
6. **IMUNOPATIILE** 60
Mecanisme imunologice ale leziunilor tisulare 60
Boli autoimune 63
Afecţiuni prin imunodeficienţă 67
7. **TUMORILE** 70
Caracterele tumorilor benigne şi maligne 70
Diseminarea şi metastazarea 73
Recidive, progresia, modificările regresive 74
Consecinţe locale şi generale ale tumorilor 75
Gradul de diferenţiere şi stadializarea cancerului 76
Tumori cu infiltrare locală 77
Apariţia uni- şi multicentrică a tumorilor = boli maligne sistemice ... 77
Forme particulare de tumori şi neoformaţii pseudotumorale 78
Nomenclatura şi clasificarea tumorilor 81
Tumori ale ţesuturilor mezenchimale 82
Ţesutul conjunctiv 82
Ţesutul gras 83
Ţesutul muscular 83
Vasele sanguine 84
Vasele limfatice 85
Tumorile ţesuturilor epiteliale 85
Tumorile epiteliale benigne 85
Tumori epiteliale intermediare 86
Tumori epiteliale maligne 86
Mecanismele carcinogenezei 88
Rolul instabilităţii genetice 88
Rolul carcinogenilor 89
Rolul virusurilor 89
Rolul factorilor endogeni 90
Leziuni precanceroase, risc de malignizare 92
8. **APARATUL RESPIRATOR** 93
Nasul 93
Inflamaţii 93
Tumori 94
Laringele 95
Tulburări circulatorii şi metabolice 95
Boli de sânge 95
Inflamaţii (laringite) 95
Tumori 96
Traheea şi bronhiile 98
Modificări de lumen 98
Inflamaţii 99
Plămânul 100
Malformaţii 100
Tulburări circulatorii (tulburări de perfuzie) 101
Ischemia şi hiperemia 101

Scanned with OKEN Scanner

Plămânul de stază ... 101
Edemul pulmonar ... 102
Plămânul de şoc ... 102
Membranele hialine ... 102
Hemoragiile pulmonare ... 102
Embolia pulmonară ... 103
Hipertensiunea pulmonară ... 103
Tulburări de ventilaţie ... 104
Atelectazia ... 104
Emfizemul ... 104
Tulburări de difuziune ... 106
Inflamaţii ... 106
Pneumonia lobară ... 107
Pneumonia în focare ... 107
Pneumoniile interstiţiale ... 108
Pneumonii cronice ... 109
Micozele pulmonare ... 110
Tuberculoza pulmonară ... 110
Pneumoconiozele ... 113
Tumorile ... 115
Pleura ... 120
Tulburări circulatorii ... 120
Pneumotorax ... 120
Inflamaţii ... 121
Tumorile ... 121

9. APARATUL CARDIOVASCULAR ... 122
Cordul ... 122
Malformaţii congenitale cardiace ... 122
Leziuni endocardice ... 123
Endocarditele ... 123
Cardiopatiile valvulare ... 125
Leziuni miocardice ... 126
Leziuni circulatorii ... 126
Leziuni dismetabolice ... 128
Miocarditele ... 129
Tumorile cordului ... 130
Leziuni pericardice ... 130
Tulburări de creştere ... 131
Atrofia ... 131
Hipertrofia şi dilataţia ... 132
Patologia vaselor ... 134
Arterele ... 134
Arterioscleroza ... 134
Inflamaţiile ... 139
Anevrismele ... 140
Venele ... 141
Limfaticele ... 142
Tumorile vaselor ... 143

10. TUBUL DIGESTIV ... 145
Cavitatea bucală ... 145
Buzele, obrajii, amigdalele, limba ... 145

Scanned with OKEN Scanner

Modificări ale cavităţii bucale în cadrul unor boli generale 145
Inflamaţii 145
Hiperplazii pseudotumorale reactive 147
Tumorile cavităţii bucale 147
Dinţii şi aparatul dentar 149
Glandele salivare 149
Faringele 149
Malformaţii şi anomalii 151
Inflamaţii 151
Tumori 151
Esofagul 152
Malformaţii 153
Atrofii 153
Modificări ale lumenului 154
Diverticule şi ectazii 154
Tulburări circulatorii 154
Traumatisme şi rupturi 155
Inflamaţii 155
Tumori 156
Stomacul 156
Malformaţii 157
Tulburări circulatorii 157
Inflamaţii 157
Gastrite acute 158
Gastrite cronice 158
Displazia epiteliului criptelor 158
Eroziunile 159
Leziuni tumorale şi tumoral-asemănătoare 160
Intestinul 163
Malformaţii şi modificări de lumen 166
Sindromul de malabsorbţie 166
Tulburări circulatorii ale peretelui intestinal 168
Inflamaţiile tractului intestinal 170
Enterite şi enterocolite 171
Inflamaţii speciale ale intestinului 172
Colita cronică ulcerativă 172
Febra tifoidă 172
Tuberculoza intestinală 173
Boala Crohn 174
Tumorile tractului intestinal 175
Apendicele 175
Regiunea anală 180
11. FICATUL 182
Icterul 183
Insuficienţa hepatică 183
Atrofii, degenerescenţe, acumulări de pigmenţi 185
Necrozele 186
Tulburări circulatorii 187
Inflamaţii 187
Hepatitele difuze nepurulente 189
Hepatite virale 189
Hepatita cronică 189
191

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita de însoţire în alte afecţiuni ... 191
Hepatita alcoolică ... 191
Hepatita medicamentoasă ... 192
Hepatita actinică ... 193
Hepatite granulomatoase ... 193
Hepatite purulente ... 193
Ciroza hepatică ... 194
Geneza formală a cirozei ... 194
Clasificarea cirozelor ... 195
Ciroza alcoolică ... 195
Ciroza postnecrotică ... 196
Ciroza asociată cu hemocromatoza ... 197
Boala Wilson ... 198
Cirozele biliare ... 198
Cirozele mixte şi criptogenetice ... 199
Ciroza cardiacă ... 200
Ciroza sifilitică ... 200
Consecinţele cirozelor ... 200
Tumori şi leziuni pseudotumorale hepatice ... 201
COLECISTUL ŞI CĂILE BILIARE ... 206
Malformaţii şi tulburări de dezvoltare ... 206
Afecţiuni dobândite ... 206
Colelitiaza ... 206
Colecistite ... 208
Tumori ... 209
PANCREASUL ŞI DIABETUL ZAHARAT ... 211
Anomalii de formă şi dezvoltare ... 211
Pancreatitele ... 212
Tumorile pancreasului exocrin ... 215
Pancreasul endocrin ... 216
Diabetul zaharat ... 216
Tumorile insulelor pancreatice ... 218
PERITONEUL ... 220
Ascita ... 220
Hemoperitoneul ... 220
Coleperitoneul ... 220
Peritonitele ... 220
Tumori peritoneale ... 222
RETROPERITONEUL ... 223
12. ŢESUTUL HEMATOPOIETIC ŞI LIMFOID ... 225
Morfopatologia eritrocitelor ... 225
Anemiile ... 225
Poliglobuliile ... 230
Morfopatologia leucocitelor ... 230
Leucocitozele ... 230
Leucemiile ... 231
Leucopeniile ... 236
Morfopatologia trombocitelor ... 236
Patologia celor trei sisteme hematopoietice medulare ... 238

Scanned with OKEN Scanner

Tumorile măduvei osoase 239
Ganglionul limfatic 240
Leziuni metabolice 240
Inflamaţii 240
Tumori 243
Tumori benigne 243
Tumori maligne 243
Boala Hodgkin 243
Limfoame maligne nonhodgkin 245

13. **RINICHII, CĂILE URINARE ŞI APARATUL GENITAL MASCULIN** 249

Rinichiul 249
Malformaţii 249
Tulburări circulatorii 250
Leziuni renale glomerulare 251
Glomerulonefritele 251
Glomerulopatii neinflamatorii 254
Leziuni renale tubulare (tubulopatii) 255
Nefritele interstiţiale 257
Tuberculoza renală 258
Patologia transplantului renal 258
Tumorile renale 259
Bazinetul si ureterul 261
Hidronefroza 261
Litiaza renală 261
Inflamaţii 261
Vezica urinară 262
Malformaţii 262
Hipertrofia, dilataţia, diverticulii 262
Inflamaţii (cistitele) 262
Litiaza vezicală 263
Tumorile 263
Aparatul genital masculin 264
Testiculul 264
Tulburări de dezvoltare 264
Tulburări circulatorii 265
Atrofii, modificări degenerative 265
Inflamaţii (orhite) 265
Chiste peritesticulare 266
Tumori 266
Epididimul 267
Inflamaţii 267
Tumori 267
Prostata 267
Inflamaţii 267
Hiperplazii, tumori 268
Organele genitale externe 270

14. **APARATUL GENITAL FEMININ** 271

Ovarul 271
Inflamaţii (ovarite) 271
Tumori ovariene 271

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea histologică a tumorilor ovariene (după OMS) 271
Tumori epiteliale comune 274
Tumori ale mezenchimului cordoanelor sexuale 276
Tumori cu celule lipoidice 278
Tumori cu celule germinale 278
Metastazele 278
Leziuni pseudotumorale 279
Trompa 279
Inflamaţii (salpingite) 279
Chiste şi tumori 280
Uterul 280
Malformaţii, anomalii de poziţie 280
Modificări de lumen 281
Tulburările endocrine şi consecinţele lor 281
Inflamaţiile corpului uterin 282
Endometrioza 282
Tumori benigne şi maligne ale corpului uterin 283
Tumori ale endometrului 283
Polipii endometriali 283
Hiperplazia endometrială 283
Carcinomul corpului uterin 283
Tumori ale miometrului 284
Colul uterin 284
Ectopie, eroziune, inflamaţie 284
Tumori benigne şi maligne ale colului uterin 285
Vaginul 287
Vulva 288
Patologia sarcinii 288
Perturbări asociate cu mijloacele contraceptive 291

15. **GLANDA MAMARĂ** 292
Inflamaţii 292
Displazia, mastopatia 292
Tumorile 294

16. **GLANDELE ENDOCRINE** 297
Corelaţii hipotalamo-hipofizare 297
Hipofiza 297
Adenohipofiza 297
Tulburări circulatorii, inflamaţii 297
Tumorile 298
Hipofuncţia 302
Hiperfuncţia 302
Neurohipofiza 302
Epifiza (pineala) 303
Tiroida 303
Tulburări de dezvoltare 304
Hipertiroidia 304
Hipotiroidia 305
Inflamaţiile 306
Tumorile 307
Paratiroida 308
Suprarenala 309

Scanned with OKEN Scanner

Corticosuprarenala 309
Hormonii corticoizi şi acţiunile lor 309
Tulburări circulatorii 310
Tulburări metabolice 310
Inflamaţii 310
Hiperplazia 311
Tumorile 311
Hipofuncţia corticosuprarenală 311
Hiperfuncţia corticosuprarenală 312
Medulosuprarenala 313
Sistemul endocrin difuz (APUD) 314

17. APARATUL LOCOMOTOR 316

Oasele 316
Tulburări de dezvoltare 316
Tulburări circulatorii 316
Necroze osoase aseptice 317
Tulburări metabolice 317
Inflamaţii 318
Osteopatia (osteita) deformantă - boala Paget a osului 319
Tumorile 320
Articulaţiile 323
Ţesutul muscular 325

18. PATOLOGIE CUTANATĂ 327

Afecţiuni cutanate comune 327
Perturbările producţiei de cheratină 328
Afecţiuni buloase 329
Infecţii 331
Leziuni pigmentare nemaligne 332
Tumorile dermice 332
Chiste şi tumori ale epidermului 324

19. SISTEMUL NERVOS 337

Creierul, măduva spinării şi meningele 337
Malformaţii 337
Atrofii generalizate şi sistemice 337
Leziuni degenerative 338
Tulburări circulatorii 338
Inflamaţii 339
Neoformaţii 341
Leptomeningele 343
Componenta ganglionară a sistemului nervos 344
Ganglionii spinali 344
Sistemul nervos vegetativ 344
Nervii şi rădăcinile nervoase 345
Inflamaţii şi distrofii 345
Tumori 345

Scanned with OKEN Scanner

PREFAŢĂ

Prezentul curs reprezintă prima apariţie a unui manual de Anatomie Patologică de după 1980, dată la care a apărut tratatul elaborat de colectivul condus de Prof. I. Moraru.

Între timp s-au acumulat numeroase date de microscopie electronică, imunohistochimie şi noţiuni de patogenie. Cursul este elaborat în tradiţia anatomoclinică care stă la baza concepţiei Catedrei noastre privind corelaţiile între simptomatologia patomorfică şi simptomatologia clinică.

S-a insistat asupra noţiunilor clasice fără a eluda elementele moderne necesare înţelegerii proceselor lezionale.

Fără îndoială că acest curs are lacune, dar cel puţin are meritul că reia după 14 ani descrierea leziunilor într-o manieră mai modernă.

Profesor doctor CONSTANTIN TAŞCĂ
Şeful Catedrei
de Anatomie Patologică
U.M.F. Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul I

PERTURBĂRI ALE CREŞTERII ŞI DIFERENŢIERII CELULARE

PERTURBĂRI MOŞTENITE ASOCIATE CU DIMINUAREA CREŞTERII CELULARE

Agenezia: absenţa totală a unui organ, ca urmare a perturbării fazei de dezvoltare precoce în viaţa embrionară.

Aplazia: absenţa formării unui organ, cu persistenţa uneori a unei schiţe rudimentare sau înlocuirea organului respectiv prin ţesut fibro-grăsos. Agenezia sau aplazia organelor vitale este necompatibilă cu supravieţuirea.

Hipoplazia: dezvoltarea incompletă a unui organ care nu atinge niciodată mărimea normală. Diferenţierea celulară poate fi normală (de aspect matur) sau rămasă la o etapă inferioară.

Disgenezia: dezvoltarea incompletă a unui organ, cu formarea de structuri patologice, fără a ajunge la maturarea funcţională. Este frecvent asociată cu o hipoplazie.

Nanismul (hipoplazia întregului organism).

Cuprinde următoarele forme:

1) *NANISMUL DISGENETIC:* a) nanismul primordial: talie mică, de la naştere, armonic; b) nanismul prin tulburări de dezvoltare disgenetice: condrodisplazia, osteogeneza imperfectă, osteopetetroza, sindromul Down, sindromul Turner, muco-polizaharidozele.

2) *NANISMUL HORMONAL:* a) nanismul hipofizar, prin insuficienţa hormonului somatotrop, armonic; b) nanismul tireopriv, prin hipotireoză, dizarmonic; c) nanismul suprarenal sau disgonadal, cu închiderea precoce a epifizelor (pubertate precoce).

3) *NANISMUL DISMETABOLIC:* malalimentaţie cronică exogenă sau endogenă, malformaţii cardiace şi afecţiuni pulmonare (scăderea aportului de O_2); hepatopatii, neuropatii, nefropatii (rahitismul renal); leziuni scheletice.

PERTURBĂRI DOBÂNDITE ASOCIATE CU DIMINUAREA CREŞTERII CELULARE

ATROFIA SAU INVOLUŢIA reprezintă micşorarea unui organ anterior normal dezvoltat.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenie: atrofia constă în reducerea componentelor structurale celulare; scade numărul de mitocondrii şi miofilamente precum şi cantitatea de reticul endoplasmic. Totodată se constată scăderea sintezei proteice şi creşterea catabolismului celular. Hormonii (insulina, hormonii tiroidieni, glucocorticoizii şi prostaglandinele) influenţează turn-overul proteic. Intracelular apar vacuole autofagice care conţin fragmente subcelulare (mitocondrii, reticul endoplasmic) peste care se descarcă enzimele lizozomale) cu rol de digestie. Atrofia poate progresa până la moartea celulară.

Principalele forme de atrofie sunt:

1. *ATROFIA SIMPLĂ:* diminuarea unui organ datorită scăderii volumului celular cu păstrarea numărului de celule şi perturbarea echilibrului între procesele anabolice şi cele catabolice.

Cauze: diminuarea irigaţiei şi a aportului nutriţional; creşterea proceselor catabolice, de exemplu atrofia prin epuizare celulară. Când se asociază modificări celulare regresive (distrofice), apare *ATROFIA DEGENERATIVĂ.*

2. *ATROFIA NUMERICĂ:* diminuarea de organ prin scăderea numărului de celule (sporirea pierderilor celulare concomitent cu înlocuirea celulară insuficientă, perturbări ale reînnoirii celulare).

3. *ATROFIA FIZIOLOGICĂ:* în cadrul proceselor fiziologice sau/şi de vârstă (de ex. uterul după naştere, timusul după pubertate).

4. *ATROFIA PATOLOGICĂ:* depăşeşte limitele atrofiei fiziologice prin predominanţa proceselor catabolice asupra celor anabolice.

Aspecte anatomo-patologice ale atrofiei

a) Diminuarea volumului organului prin pierderea parenchimului (diminuarea numărului şi/sau a volumului celular).

b) Modificări de formă: aplatizarea proeminenţelor, margini ascuţite.

c) Creşterea consistenţei prin creşterea relativă a ţesutului interstiţial, mai rezistent şi cu necesităţi metabolice mai mici decât ale parenchimului (structură braditrofă).

d) Depunerea de pigmenţi (lipocrom, lipofuscină) - atrofie cafenie.

e) Creşterea compensatorie a ţesutului gras care poate masca uneori atrofia, realizând chiar aspecte de pseudohipertrofie.

5. *ATROFIA GENERALIZATĂ*

a) *Atrofia prin lipsă de aport alimentar,* produsă de: afecţiuni ale tubului digestiv (carcinom al tractului digestiv superior, stenoză pilorică, sindrom de malabsorbţie, anorexia nervoasă, inaniţia).

Iniţial sunt atinse ţesutul gras şi muscular, apoi atrofia organelor, diminuarea substanţei osoase (osteoporoză, osteomalacie de inaniţie), scăderea albuminelor serice (cauza edemelor de foame). Organele vitale, în special creierul, sunt lezate la sfârşit. Ţesutul gras: diminuarea lipidelor intracelulare, creşterea relativă a pigmentului gras (culoare galben închis). Pe alocuri (de ex. în epicard) transformarea adipocitelor în celule stelate şi apariţia unei serozităţi intercelulare (Atrofie seroasă a ţesutului gras).

b) *Atrofia din bolile consumptive* (atrofie generalizată) în tumorile maligne (caşexia tumorală) şi în TBC.

Scanned with OKEN Scanner

c) *Boala Simmonds:* distrugerea primară a lobului anterior al hipofizei şi involuţia secundară a glandelor endocrine, cu reducerea proceselor metabolice şi atrofie generalizată.

d) *Atrofia senilă:* Atrofia fiziologică a întregului organism produsă de: modificări fiziologice de vârstă, influenţe endocrine, diminuarea factorilor de creştere, factori vasculari (arterioscleroza), perturbări biochimice tisulare; osteoporoză; atrofia cerebrală (circumvoluţii diminuate, şanţuri lărgite, hidrocefalie internă şi externă, prin vacuum) în special a substanţei cenuşii. Poate evolua spre demenţa senilă.

Atrofia organelor, în special cordul, ficatul, pielea.

6. *ATROFIE LOCALIZATĂ* (limitată la un organ sau ţesut)

a) *Atrofie de inactivitate* (atrofie funcţională); musculatura în inactivitate prelungită (scăderea volumului fibrelor musculare, diminuarea miofibrilelor); oasele după dispariţia sarcinii funcţionale (de ex. maxilarele edentate).

b) *Atrofia vasculară:* scăderea aportului sanguin prin diminuarea lumenului vascular (arteriosclerozã, compresie).

c) *Atrofie prin compresie mecanică:* acţiune directă prin compresie mecanică asupra celulelor, concomitent cu diminuarea aportului sanguin prin compresie pe vase (de ex. compresia tumorală pe ţesutul din jur, compresia unui anevrism pe vase, acumularea de substanţe intercelular, de ex. amiloidoza ficatului, atrofia hepatocitelor prin stază şi diminuarea aportului de O_2.

d) *atrofia neuropatică* după leziuni ale nervilor motori (de ex. în poliomielită sau prin secţionări ale trunchiurilor nervoase (atrofia musculaturii şi a oaselor în extremitatea paralizată).

e) *Atrofia prin epuizare:* în caz de hiperactivitate endocrină prelungită (hipofiză, suprarenală, tiroidă) la început apare o mărire de adaptare a glandei respective, urmată de epuizare, cu diminuarea glandei.

f) *Atrofia endocrină,* prin absenţa stimulării hormonale (de ex. atrofie glandulară produsă de scăderea funcţiilor hipofizare).

g) *Atrofie disgenetică:* distrofia musculară progresivă, paralizia bulbară progresivă, oftalmoplegia progresivă, coreea Huntington.

PERTURBĂRI CU MĂRIREA CREŞTERII CELULARE

HIPERTROFIA:

Creşterea dimensiunilor celulare şi, consecutiv, creşterea mărimii organelor. Organele hipertrofiate au celule mari, dar *nu* celule noi. (Exemple: musculatură scheletică, miocardul, musculatura netedă).

Tipuri de hipertrofie:

1. **Hipertrofia fiziologică:** creşterea uterului în graviditate; apare prin interacţiunea între estrogeni şi ADN nuclear din fibrele musculare netede ducând la o creştere a sintezei proteice din musculatura uterină şi la creşterea dimensiunilor celulare.

Scanned with OKEN Scanner

2. **Hipertrofia de lucru** (adaptativă): prin necesităţi funcţionale mărite: hipertrofia cardiacă în condiţii care solicită o activitate miocardică crescută; hipertrofia musculaturii scheletice în creşterea activităţii acesteia.

3. **Hipertrofie compensatorie:** pentru păstrarea echilibrului consecutiv pierderii unui organ (ex. hipertrofia rinichiului restant după nefrectomie sau pierderea funcţionalităţii rinichiului contralateral).

HIPERTROFIA CARDIACĂ: Hipertrofie cardiacă stângă în: boala hipertensivă, leziuni ale orificiului aortic, stenoza sistemului aortic. Hipertrofie cardiacă dreaptă: leziuni ale orificiului mitral, hipertensiune pulmonară.

Patogenia este parţial cunoscută: creşterea sintezei ARN, creşterea sintezei proteice, formarea unui mare număr de organite celulare ca: mitocondrii, reticul endoplasmic şi, în special, miofibrile.

Consecinţele hipertrofiei: în final, hipertrofia atinge o limită când masa musculară hipertrofiată nu mai poate compensa solicitarea, rezultând insuficienţa cardiacă.

Cauzele decompensării cordului hipertrofiat sunt: scăderea aportului sanguin în raport cu mărimea fibrelor, diminuarea capacităţii oxidative a mitocondriilor, perturbări în sinteza şi degradarea proteinelor.

HIPERPLAZIA:

Creşterea numărului celulelor într-un organ sau ţesut cu creşterea consecutivă a volumului acestuia.

Hipertrofia şi hiperplazia sunt înrudite şi pot apare simultan.

Atât hipertrofia cât şi hiperplazia au loc numai dacă populaţia celulară este capabilă să sintetizeze ADN, ceea ce permite mitoza.

Tipuri de hiperplazie.

1. *HIPERPLAZIA HORMONALĂ* apare fiziologic în: epiteliul glandular al mamelei la pubertate şi în cursul sarcinii; endometrul în faza foliculinică a ciclului menstrual (sub influenţa hormonilor hipofizari şi a estrogenilor ovarieni).

2. *HIPERPLAZIA COMPENSATORIE* care se întâlneşte în ficat, după hepatectomie parţială: creşterea numărului de hepatocite care sintetizează ADN începe la 12 ore după hepatectomie, atingând maximul după 1 - 2 zile. Mai târziu sinteza ADN scade; masa ficatului este restaurată după 1 - 2 săptămâni.

Hiperplazia hepatică post hepatectomie este stimulată de polipeptide de creştere şi de hormoni. Oprirea creşterii celulare, după ce masa hepatică a fost refăcută, este realizată prin factorii inhibitori.

3. *HIPERPLAZIA PATOLOGICĂ:*

a) Hiperplazia endometrului prin exces de estrogeni netamponaţi de progesteron.

b) Hiperplazia paratiroidelor, concomitent cu hiperproducţie de hormon paratiroidian: hiperparatiroidism primar (fără cauză cunoscută); hiperparatiroidism secundar, în boli renale cronice cu perturbări ale eliminării Ca şi fosfaţilor, unde este necesară o creştere a hormonului paratiroidian pentru menţinerea clearence-ului fosfaţilor; hiperparatiroidism terţiar, cu apariţia adenomului paratiroidian.

c) Hiperplazia tiroidei, de cauză hipofizară sau prin autoanticorpi.

Scanned with OKEN Scanner

d) Hiperplazia corticosuprarenalei în stimularea prin ACTH hipofizar ducând la: sindromul Cushing (exces de hidrocortizon); sindromul adrenogenital (exces de substanţe androgene); sindromul Conn (exces de aldosteron).

e) Hiperplazia prostatei prin dereglări hormonale care determină hiperplazia glandelor prostatice periuretrale. (Macroscopic: prostata mărită, de aspect nodular; microscopic: hiperplazie glandulară şi fibromusculară).

PSEUDOHIPERTROFIA:

Mărire aparentă a unui organ prin creşterea compensatorie a ţesutului fibrogrăsos, concomitent cu scăderea ţesutului parenchimatos propriu (în pancreas, rinichi, musculatura scheletică) sau prin încorporarea altor substanţe (amiloid, glicogen, lipoizi).

PERTURBĂRI CALITATIVE ALE CREŞTERII CELULARE

METAPLAZIA

Metaplazia reprezintă o modificare reversibilă prin care un ţesut adult, bine diferenţiat (epitelial sau conjunctiv) este înlocuit prin alt tip de ţesut adult, de asemenea bine diferenţiat.

Exemple:

Metaplazia pavimentoasă a epiteliului bronhic, consecutiv iritaţiei cronice tabagice sau bronşitelor cronice. (Epiteliul cilindric ciliat din bronhii este înlocuit prin epiteliu pavimentos).

Metaplazia pavimentoasă a epiteliului endocervical, consecutivă cervicitele cronice şi a unor disfuncţii hormonale.

Metaplazia pavimentoasă consecutivă litiazei în canalele excretorii din glandelor salivare şi pancreas precum şi din căile biliare.

Metaplazia intestinală (formarea de glande intestinale în mucoasa gastrică).

Metaplazia cartilaginoasă şi osoasă în ţesutul conjunctiv (în cicatrici).

Metaplazia osoasă în musculatura scheletică.

Corelaţii anatomo-clinice: metaplazia poate avea - până la un punct - un rol de adaptare (metaplazie adaptativă). Astfel, epiteliul bronhic cu metaplazie pavimentoasă este mai rezistent, *dar* totodată *se pierde* un mecanism important de protecţie: secreţia de mucus.

Mai grav: Persistenţa factorilor care induc metaplazia poate determina *apariţia cancerului* în epiteliile metaplaziate (cea mai frecventă formă de carcinom bronhopulmonar este forma cu celule pavimentoase!).

DISPLAZIA

Displazia reprezintă o perturbare de dezvoltare apărând în ţesuturile epitelial şi mezenchimal (mai ales în primul) care au suferit o proliferare şi modificări celulare atipice, privind forma şi mărimea celulară precum organizarea histo-celulară. Este, în general, un proces reversibil. Nu reprezintă un

Scanned with OKEN Scanner

aspect adaptativ, dar, fiind corelat cu hiperplazia, a fost denumit şi hiperplazie atipică.

Displazia apare în epiteliile pavimentoase cheratinizate, cel mai frecvent la colul uterin.

Caracteristici: îngroşarea epiteliului pavimentos prin hiperplazia celulelor de rezervă şi a celulelor din stratul spinos (acantoză); pierderea orientării celulelor epiteliale; perturbări de maturare; modificări ale mărimii celulare; modificări de formă şi mărime nucleară (Discarioză, Anizocorie); nuclei hipercromi - prin creşterea ADN; modificarea raportului nucleo/plasmatic; mitoze în toate straturile epiteliale (deşi mitozele apar în număr mare, ele nu sunt atipice ca în cancere).

Corelaţii anatomo-clinice: există trei forme de displazie (simplă, moderată, severă) cu posibilitatea trecerii de la una la alta, până la carcinomul "în situ". De aici denumirea de CIN = cervical intraepithelial neoplasia pentru displaziile cervicale şi carcinomul in situ. Displazia reprezintă o precanceroză facultativă (nu progresează obligatoriu spre cancer).

ANAPLAZIA

Anaplazia reprezintă disdiferenţierea celulară şi tisulară cu pierderea structurii histologice şi ale particularităţilor morfofuncţionale nucleo-citoplasmatice.

Anaplazia este un proces ireversibil.

Semne caracteristice de malignitate:

CITOPLASMA: relativ şi absolut diminuată; frecvent bazofilă (ARN crescut), pierderea structurii, formarea de celule gigante.

NUCLEUL: relativ şi absolut mărit; modificarea raportului N/P în favoarea nucleului (1:2 până la 1:1, în loc de 1:4 până la 1:6); apariţia de nuclei multipli; modificări de formă şi mărime (polimorfie, anizocorie); modificări ale colorabilităţii (hipercromie consecutivă creşterii ADN); cromatină în depozite grosolane, uneori aglomerate, nucleoli şi/sau numeroşi; mitoze atipice; aneuploidie.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul II

TULBURĂRI CIRCULATORII

A. TULBURĂRILE CIRCULAŢIEI SANGUINE

Tulburările circulaţiei sanguine apar prin 3 mecanisme: 1) modificări ale volumului sângelui circulant; 2) obstrucţii vasculare; 3) pierdere de masă sanguină (hemoragii).

I. TULBURĂRI CIRCULATORII PRIN MODIFICĂRI ALE VOLUMULUI SÂNGELUI CIRCULANT

Creşterea volumului de sânge într-un organ sau ţesut se numeşte *hiperemie*. Aceasta trebuie deosebită de pletoră, care înseamnă creşterea masei sanguine în tot sistemul vascular. Hiperemia apare prin două mecanisme diferite: 1) aflux exagerat de sânge arterial (hiperemie activă) şi 2) dificultăţi în scurgerea sângelui venos (hiperemie pasivă).

1. **HIPEREMIA ACTIVĂ**

Constă în creşterea masei de sânge în arteriole şi capilare. Macroscopic se caracterizează prin culoarea roşie vie (eritem) şi creşterea temperaturii locale. Microscopic, se observă dilatarea capilarelor care apar pline cu hematii.

Hiperemia activă poate fi: fiziologică sau patologică.

Hiperemia activă fiziologică apare în: efortul muscular, digestie (la nivelul mucoasei digestive), stări emotive (eritemul pudic).

Hiperemia activă patologică este produsă de: factori biologici (microbi, virusuri, paraziţi), factori chimici (acizi, baze, alcool), factori fizici (căldură, lovire, frecare, radiaţi). Se însoţeşte totdeauna de manifestări clinice, în special inflamatorii.

În funcţie de evoluţie, hiperemia activă poate fi acută şi cronică.

Consecinţele hiperemiei active: hiperemia activă acută este reversibilă; hiperemia activă cronică poate determina: edem, tumefiere locală, creşterea proliferării celulare.

2. **HIPEREMIA PASIVĂ**

(Staza) se caracterizează prin încetinirea până la oprirea totală a circulaţiei sanguine venoase.

Cauzele care determină apariţia stazei sunt: a) obstacolele mecanice care împiedică scurgerea sângelui venos (compresia venelor prin tumori, cicatrici retractile, aparate gipsate, uterul gravid); b) bolile inimii (afecţiunile cordului stâng, în special leziunile valvulei mitrale detrmină apariţia stazei pulmonare; leziunile

Scanned with OKEN Scanner

cordului drept atrag staza în sistemul venos periferic); c) afecţiunile pulmonare şi ale pleurei (emfizemul pulmonar, simfiza pleurală) care perturbează mişcările inspiratorii toracice; d) leziunile venelor (tromboflebite, varice).

Întinderea teritoriului de stază este foarte variabilă, în funcţie de cauza determinată. Din acest punct de vedere deosebim staza localizată şi staza generalizată.

Macroscopic, staza se manifestă prin caractere net diferite de cele ale hiperemiei active. Astfel, teritoriul de stază se caracterizează printr-o culoare roşie-violacee (cianoză), scăderea temperaturii tegumentelor şi tumefierea organelor şi ţesuturilor de stază. Această tumefiere se datorează atât dilataţiei venelor şi capilarelor, cât şi exsudaţiei seroase care destinde spaţiile lacunare, formând *edemul de stază.*

Consecinţele stazei sunt mai grave decât cele ale hiperemiei active. Încetinirea circulaţiei sanguine compromite vitalitatea ţesuturilor care sunt lipsite de oxigen. Rezultă: leziuni degenerative ale peretelui vascular (cu creşterea permeabilităţii şi apariţia edemului) urmate de leziuni degenerative ale ţesuturilor perivasculare. O altă complicaţie frecventă în stază este apariţia infecţiilor datorită condiţiilor favorabile de dezvoltare ale microbilor.

Leziunile consecutive stazei diferă în funcţie de particularităţile morfologice şi funcţionale ale organului interesat.

Printre aspectele cele mai caracteristice care apar datorită stazei menţionăm leziunile din: ficat, splină, rinichi şi plămân.

FICATUL DE STAZĂ (FICATUL CARDIAC)

Macroscopic: ficat mărit de volum, violaceu, neted. La secţionare se scurge o mare cantitate de sânge venos, violaceu-negricios. Pe suprafaţa de secţiune se observă un aspect policrom format din foarte numeroase zone mici violacee (corespunzând venelor centrolobulare dilatate) înconjurate de teritorii gălbui (corespunzătoare periferiei lobului hepatic). Acest aspect caracteristic este denumit *ficat muşcat,* datorită asemănării cu o muşcată.

Microscopic, aspectele variază în funcţie de evoluţie. La debut, se constată dilataţia capilarelor, în special în zona centrolobulară, însoţită de compresia celulelor hepatice, care suferă concomitent procese distrofice incipiente. În zona mijlocie a lobulului, leziunile degenerative ating maximul, celulele de la acest nivel dispar şi sunt înlocuite cu sânge. Celulele de la periferia lobulului rămân nemodificate deoarece primesc sânge arterial prin ramurile arterei hepatice. Rezultă un aspect caracteristic denumit *ficat în cocardă* constituit prin juxtapunerea celor trei zone menţionate: zona centrolobulară formată din celule încărcate cu grăsime, zona intermediară ocupată de o masă sanguină şi zona periferică formată din celule hepatice nemodificate.

Mai târziu, procesul de stază continuând, celulele centrolobulare prezintă leziuni de distrofie grasă accentuate şi dispar treptat, astfel că din lobulul hepatic nu mai persistă decât un cordon de celule situate exclusiv în jurul spaţiului port. Acest aspect poartă denumirea de *ficat intervertit,* deoarece, aparent, centrul lobulului se deplasează la periferie.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul unei evoluţii foarte prelungite a stazei are loc un proces de proliferare a ţesutului conjunctiv. Ficatul se retractă, suprafaţa devine granulară,consistenţa creşte, rezultând tabloul de *"ciroză cardiacă"*.

SPLINA DE STAZĂ

Macroscopic, splina este mărită, dură, capsula întinsă. La secţionare, splina prezintă o culoare roşie închisă omogenă (de "sfeclă coaptă") ; pulpa albă este abia vizibilă.

Microscopic, sinusurile splenice sunt mult dilatate, pline cu sânge, cu pereţii fibrozaţi. Pot apare focare hemoragice vechi şi recente, cu organizare fibroasă şi depunere de fier şi calciu (noduli Gamma-Gandy sau filamente sidero-calcare).

RINICHIUL DE STAZĂ

Macroscopic, rinichiul este mărit, violaceu, ceva mai dur. La secţionare apare roşu-violaceu, cu venele interlobulare dilatate, ca striuri roşii-violacee, evidente. Glomerulii sunt vizibili ca puncte roşii-violacei.

Microscopic, se constată capilare dilatate pline cu hematii, spaţiul glomerular subcapsular lărgit, cu numeroase hematii şi leziuni distrofice în epiteliile tubilor contorţi.

PLĂMÂNUL DE STAZĂ

Aspectul variază după cum staza este recentă sau prelungită.

În staza recentă, plămânul este mărit, violaceu. La secţiune are o culoare roşcat negricioasă şi lasă să se scurgă un lichid spumos sanguinolent. Microscopic, capilarele interalveolare sunt dilatate, proeminând în lumenul alveolar. Alveolele sunt pline cu serozitate în care plutesc celule alveolare descuamate şi hematii.

In staza prelungită, care este prezentă în special la bolnavii cu stenoză mitrală, plămânul este voluminos, roşu-cafeniu, de consistenţă crescută (aspect de indurație brună). Microscopic se observă: dilatația capilarelor şi îngroşarea pereţilor alveolari prin proliferarea ţesutului conjunctiv. În lumenul alveolar, găsim o serozitate abundentă care conţine hematii şi numeroase celule alveolare descuamate încărcate cu hematii fagocitate şi hemosiderină. Aceste celule sunt denumite *celule cardiace* (deoarece apar în plămânul bolnavilor cu insuficienţă cardiacă).

II. TULBURĂRI CIRCULATORII PRIN OBSTRUCŢII VASCULÀRE

1. TROMBOZA

Tromboza reprezintă procesul constituirii unui cheag intravascular sau intracardiac în timpul vieţii. Acest coagul poartă denumirea de *tromb.*

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENIA TROMBOZEI este dominată de trei factori (triada Virchow, 1856): 1. leziunile endoteliului; 2. modificările fluxului sanguin; 3. alterările factorilor de coagulare.

1. **Leziunile endoteliale** constituie un factor important în formarea trombilor în cord şi artere. La om rolul leziunilor endoteliale este demonstrat prin frecvenţa cu care apar trombi în ventriculul stâng în zonele de infarct miocardic sau pe plăcile aterosclerotice ulcerate din aortă şi artere (în special coronare). Diabeticii, având o tendinţă marcată la ateroscleroză, sunt foarte predispuşi la tromboza arterială. Trombi intracardiaci apar în leziuni endocardice (de exemplu în intervenţii chirurgicale pe cord), infecţii ale miocardului, reacţii imunologice ale miocardului. Leziunile inflamatorii ale valvelor (precum şi protezele valvulare) sunt sediile frecvente ale depunerii de trombi. Alte cauze care duc la leziuni endoteliale sunt: stressul hemodinamic în boala hipertensivă, turbulenţa fluxului sanguin, radiaţia ionizantă, agenţi chimici exogeni (derivaţi din tutun), factori endogeni (hipercolesterolemia, homocistina), toxinele bacteriene, factorii imunologici (rejecţia de transplant, depunerea de complexe imune).

2. **Modificările fluxului sanguin:** în fluxul sanguin normal, leucocitele şi hematiile ocupă curentul axial care are o viteză mai mare de circulaţie. Plachetele sunt transportate de curentul lateral, laminar, cu o deplasare mai lentă. Periferia curentului sanguin, adiacent endoteliului, prezintă viteza cea mai redusă de circulaţie. Staza şi contracurentele locale situate la periferia fluxului sanguin determină fenomenul de turbulenţă. Turbulenţa contribuie la dezvoltarea trombilor arteriali şi cardiaci; staza ("sluggish blood flow" = sânge noroios) contribuie la tromboza venoasă.

Staza şi turbulenţa determină: a) întreruperi ale fluxului laminar şi favorizarea contactului plachetelor cu endoteliul; b) perturbări ale diluţiei sângelui prin flux proaspăt de sânge şi ale clearence-ului hepatic al factorilor de coagulare; c) întârzierea fluxului de inhibitori ai factorilor de coagulare şi favorizarea formării trombilor; d) leziuni ale endoteliului cu depunerea de plachete şi fibrină şi diminuarea eliberării locale de prostaciclină şi de activator al plasminogenului tisular.

Rolul stazei şi al turbulenţei este demonstrat prin formarea trombilor pe: plăci ateromatoase ulcerate (acţionând ca factor de turbulenţă locală); dilataţii (anevrisme) ale aortei şi arterelor; în atriul stâng şi urechiuşa stângă dilatate cu sânge stagnant consecutiv stenozei mitrale, în varice, în hemangiomul cavernos gigant asociat cu stază *(sindromul Kasabach-Merritt)*.

3. **Alterările factorilor de coagulare:** hipercoagulabilitatea reprezintă o stare patologică a sângelui circulant în care este necesară o cantitate mai mică de factori de coagulare decât la normal, pentru producerea trombozei.

Dintre numeroasele *condiţii trombogene corelate cu alterări ale factorilor de coagulare* menţionăm: deficienţa antitrombinei III sau a proteinei C; sindromul nefrotic; traumatisme severe; fracturi; arsuri; neoplazii diseminate; sarcină în ultima perioadă; naşterea.

Cauzele care determină hipercoagularea sunt multiple: a) creşterea nivelului procoagulanţilor activaţi (fibrinogen, protrombină, factorii VII a, VIII

Scanned with OKEN Scanner

a, X a); b) creşterea numărului sau a adezivităţii plachetare; c) scăderea nivelului inhibitorilor coagulării (antitrombina III, proteina C, fibrinolizinele).

Riscul trombozei prin hipercoagulare este crescut şi prin alţi factori: *rasa* (trombembolismul pulmonar secundar trombozei venoase este de 100 de ori mai mare în Israel decât în Japonia), *vârsta* (prin creşterea agregării plachetare, diminuarea prostaglandinelor, diminuarea fibrinolizei), *fumatul* (apariţia unei endoteliotoxine), *obezitatea* (prin scăderea fibrinolizei şi activitate fizică diminuată), *anticoncepţionalele orale.*

CARACTERELE MORFOLOGICE ALE TROMBULUI

Trombii apar cu maximum de frecvenţă în vene, dar se pot găsi în orice segment al aparatului circulator: inimă, artere, capilare. Trombul este denumit parietal, când ocupă numai o parte a lumenului vascular şi obliterant, când astupă vasul în totalitate.

Este important să deosebim trombul format în timpul vieţii de cheagurile care apar după moarte.

Cheagul agonic sau post mortem este: neted, umed, roşu (cruoric) sau alb-gălbui (plasmatic), neaderent la endoteliul vascular. După extracţia cheagului, endoteliul rămâne intact, neted, lucios.

Trombul este: ferm, uscat, sfărâmicios, aderent la peretele vascular; după desprindere, peretele vascular apare rugos la locul de implantare al trombului.

Din punct de vedere al constituţiei, trombii se împart în: tromb roşu, tromb alb şi tromb mixt.

Trombul roşu este asemănător cu cheagul care apare prin coagularea sângelui în afara organismului. Microscopic se observă o reţea fibrinoasă care înglobează toate elementele figurate ale sângelui.

Trombul alb este mai frecvent, de dimensiuni reduse. Se întâlneşte în capilare sau pe ulceraţiile plăcilor de aterom. Macroscopic este greu vizibil, ca o masă sticloasă. Microscopic se observă plachete aglomerate într-o reţea de fibrină cuprinzând şi leucocite.

Trombusul mixt este cel mai frecvent. Prezintă trei părţi: capul, partea intermediară şi coada. Capul este porţiunea cea mai veche, situată la locul de implantare, de culoare albicioasă, fiind formată din aglomerări de plachete sanguine.

Partea intermediară este totdeauna stratificată formată din zone albe şi roşii care alternează formând liniile lui Zahn. La microscop, zonele albe sunt constituite din plachete şi fibrină, iar zonele roşii din fibrină şi o mare cantitate de hematii.

Coada trombului este formată de un cheag roşu constituit dintr-o reţea de fibrină cuprinzând toate elementele figurate ale sângelui. Există unele deosebiri privind trombii arteriali şi trombii venoşi: *trombii arteriali* sunt de obicei ocluzivi (în coronare, arterele cerebrale, femurale) dar pot fi şi parietali în: aortă, iliace, carotidă. Aproape totdeauna sunt suprapuşi pe o placă de *aterom.* Foarte frecvent sunt micşti. *Trombii venoşi*, totdeauna ocluzivi, roşii, apar foarte frecvent în venele profunde ale membrelor inferioare. Trombii din venele mari (poplitee, femurală, iliacă) sunt frecvent sursă de embolii.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUŢIA TROMBULUI.

Se cunosc următoarele posibilităţi de evoluţie ale trombului: 1) obstrucţia vasului; 2) apariţia emboliilor; 3) dispariţia prin acţiune fibrinolitică; 4) organizarea. Primele două eventualităţi vor fi discutate în capitole separate. Ultimele două sunt analizate în prezentul capitol.

Dispariţia trombului se produce prin fibrinoliză. Încă de la începutul formării, leucocitele şi macrofagele fagocitează fragmentele de fibrină şi resturile celulare, eliberând totodată enzime lizozomale care digeră cheagul. Eficienţa fibrinolizei depinde de mărimea trombului. Trombii mici pot fi complet lizaţi; în trombii mari, liza completă nu este posibilă.

Organizarea trombului: încă de la începutul formării are loc invadarea trombului de către celulele mezenchimale subendoteliale (miointimale) şi celulele musculare netede din media vasului. Simultan, celulele endoteliale din jurul trombului încep să prolifereze acoperind treptat masa trombotică. Treptat, trombul este populat de fibroblaste şi canale vasculare, care-l transformă într-un ţesut conjunctiv vascularizat. Acest proces este denumit organizarea trombului.

Capilarele din interiorul trombului se anastomozează formând canalele din ce în ce mai mari, traversând trombul, prin care se restabileşte circulaţia sanguină între porţiunea supra şi subjacentă zonei trombozate. Acest proces se numeşte *recanalizarea trombului.*

COAGULAREA DISEMINATĂ INTRAVASCULARĂ - TROMBOZELE DIN MICROCIRCULAŢIE

Într-o serie de tablouri clinice se constată apariţia de tromboze multiple în microcirculaţie, în special în capilare. Trombii sunt formaţi din plachete agregate şi din fibrină, iar afecţiunea care rezultă este denumită *coagulare diseminată intravasculară* (C.D.I.).

O caracteristică cu totul specială este faptul că totdeauna coagularea intravasculară se însoţeşte de hemoragii.

Fiziopatologia C.D.I. Ca urmare a formării de microtromboze multiple apare un mare consum de plachete, fibrină şi factori de coagulare (V, VIII şi X). Consumul factorilor necesari hemostazei explică apariţia hemoragiilor care însoţesc microtrombozele. La instalarea hemoragiilor mai contribuie şi activarea mecanismelor fibrinolitice. Din cauza consumului masiv de factori de coagulare CDI mai este denumită şi *coagulopatie de consum.*

Implicaţii clinice. CDI poate apare în următoarele condiţii clinice: 1. Boli obstetricale (retenţie de placentă, toxemie gravidică, retenţie de făt mort, embolie cu lichid amniotic); 2. Boala canceroasă (carcinoame metastatice de pancreas, plămân, stomac, etc); 3. Traumatisme; 4. Leziuni endoteliale (şocul termic sau de altă cauză, diverse vasculite); 5. Septicemii cu meningococ, stafilococ, bacili gram negativi). Debutul poate fi fulgerător (în şoc, embolie cu lichid amniotic) sau lent (metastaze carcinomatoase, retenţie de făt mort).

Tratamentul cere o atenţie deosebită spre a evita pe de o parte trombozele, pe de altă parte, hemoragiile.

Scanned with OKEN Scanner

Morfopatologic găsim microtromboze cu frecvenţă descrescândă în următoarele organe: creier, cord, pulmon, rinichi, suprarenală, splină şi ficat. În rinichi se pot găsi mici trombi în glomeruli sau, în cazuri severe, microinfarcte sau necroză bilaterală a corticalei. Numeroşi trombi fibrinoşi pot fi prezenţi în capilarele alveolare, uneori asociaţi cu edem pulmonar şi exsudare de fibrină cu formarea de"membrane hialine" (clinic, aspect de *Sindrom de Detresă Respiratorie*). În creier pot apărea microinfarcte, uneori asociate cu hemoragii. În suprarenală, trombozele şi hemoragiile asociate cu menigococemia determină *Sindromul Waterhause-Friederichsen.* Hemoragiile şi necrozele din hipofiză caracterizează *Sindromul Sheehan post-partum.* În toxemia de sarcină, apar microtromboze, ceea ce explică atrofia prematură a cito şi sinciţiotrofoblastului. Este important de ştiut că trombii nu sunt totdeauna prezenţi datorită activării rapide a sistemului fibrinolitic care lizează trombii.

În funcţie de localizarea predominantă a microtrombilor apar tablouri clinice foarte variate: insuficienţă respiratorie acută, insuficienţă circulatorie, insuficienţă renală, tulburări nervoase, insuficienţă suprarenală.

2. EMBOLIA

Prin embolie (emballein = arunca) înţelegem transportarea unui corp străin prin sângele circulant şi oprirea acestui corp într-un vas, deoarece volumul său nu-i permite să înainteze mai departe. Corpul străin transportat este numit embol. Noţiunea de embolie a fost fundamentată de Virchow (1856) şi de Cohnheim (1872).

VARIETĂŢI DE EMBOLIE ÎN FUNCŢIE DE TRAIECTUL EMBOLULUI

În funcţie de traiectul embolului, deosebim trei varietăţi de embolii: 1. directă, 2. paradoxală şi 3. retrogradă.

Embolia directă este varietatea cea mai frecventă, caracterizată prin deplasarea embolului în direcţia curentului sanguin normal. Un embol care ia naştere în sistemul venos periferic este transportat în cavităţile cardiace drepte, de unde este proiectat în artera pulmonară şi pulmon. Un embol care provine din venele pulmonare, din inima stângă sau din aortă este purtat de curentul arterial şi proiectat într-un ram arterial (arteră cerebrală, renală, arterele membrelor, etc).

Embolie paradoxală se constată în cazul când un embol care a apărut în sistemul venos periferic pătrunde în sistemul arterial, în loc să fie proiectat în plămân. Acest fapt este posibil numai când persistă gaura Botal sau orice altă malformaţie cardiacă care permite trecerea embolului direct din inima dreaptă în inima stângă.

Embolia retrogradă se constată foarte rar şi în anumite condiţii precise. La bolnavii cu insuficienţă ventriculară dreaptă, o mişcare expiratorie violentă (de ex. tusea) poate crea o presiune pozitivă în sinusul venos auricular. Dacă, în acest moment, un trombus provenit din cava superioară tocmai pătrunde în sinusul venos, va fi proiectat în cava inferioară.

Scanned with OKEN Scanner

VARIETĂŢI DE EMBOLIE ÎN FUNCŢIE DE NATURA EMBOLULUI

Cel mai frecvent, embolul este format dintr-un trombus sau un fragment de trombus mobilizat, realizând aspectul de trombembolie. Embolul poate fi de asemenea format din: 1. *PICĂTURI DE GRĂSIME* (puse în libertate din focarele de fractură, de contuzii osoase sau de osteomielită). Diagnosticul de embolie grasă se stabileşte prin evidenţierea grăsimilor prin coloraţii speciale (Sudan, Scharlach). În general embolia grasă nu dă manifestări clinice. În 0,5-5% din emboliile grase post-traumatice apar *sindromul de embolie grasă* cu mortalitate ridicată, caracterizat prin leziuni pulmonare (microembolii grase; edem, atelectazie, membrane hialine), leziuni cerebrale (microembolii grase, edem, microhemoragii) şi leziuni tegumentare (peteşii). 2. *COLONII MICROBIENE*; 3. *PARAZIŢI*; 4. *BULE DE AER* pătrunse în circulaţie prin deschiderea traumatică a unui vas mare sau ca urmare a scăderii bruşte a presiunii ambiante prin decompresie bruscă la scafandri sau chesonieri (boala de decompresie). Respiraţia în condiţii de presiune ridicată determină dizolvarea în cantităţi crescute a gazului respirator în sânge şi lichidele tisulare. Dacă scafandrul sau chesonierul este decomprimat prea repede, gazele dizolvate se acumulează sub formă de bule care obstruează vasele. Există două forme de boală de decompresie: a. *acută* cu embolii gazoase pulmonare, cerebrale şi periarticulare (clinic, insuficienţă respiratorie, obnubilare, dureri articulare, rareori comă şi exitus); b. *cronică,* cu embolii gazoase predominant în schelet şi necroză ischemică consecutivă. În cazul suspiciunii de deces prin embolie gazoasă, cordul trebuie deschis sub apă spre a se detecta eliminarea gazului; 5. *EMBOLII CU CELULE NEOPLAZICE;* 6. *EMBOLII CU LICHID AMNIOTIC:* complicaţie gravă a naşterii cu şoc cardiorespirator. Lichidul amniotic pătrunde în circulaţia maternă prin rupturi ale membrelor placentare. La necropsie, în microcirculaţia pulmonară a parturientei găsim: cheratină desprinsă de pe pielea fătului, fire de păr (lanugo), grăsime din vernix caseosa, mucus din tractul respirator sau gastrointestinal fetal. Din acest punct de vedere deosebim: embolii grase, microbiene, parazitare, gazoase, celulare, cu lichid amniotic. De fapt, orice corp străin introdus accidental în circulaţie poate reprezenta un embol.

CONSECINŢELE EMBOLIEI sunt de două categorii:

a) Tulburări circulatorii datorită obstruării bruşte a vasului în care s-a oprit embolul. Aceste perturbări sunt identice, indiferent de natura embolului.

b) Leziuni ale vasului embolizat şi ale ţesuturilor perivasculare, depinzând de constituţia embolului.

a) **Tulburările circulatorii:** sunt reprezentate de ischemia consecutivă obstruării vasculare rapid instalate.

Embolia arterei pulmonare sau a uneia din ramurile sale mari determină moartea subită. La autopsie se găsesc trombuşi care astupă ramurile mari ale arterei pulmonare sau sunt situaţi călare pe bifurcaţia trunchiului principal. Deoarece moartea se produce instantaneu, nu se observă modificări pulmonare, neexistând timpul necesar apariţiei acestora. Obstrucţia unui ram arterial pulmonar mijlociu determină infarct pulmonar. Majoritatea emboliilor pulmonare (60 - 80%) apar în vasele mici şi rămân clinic asimptomatice. În

Scanned with OKEN Scanner

artere pot apare, după caz, infarct (renal, splenic, intestinal), ramolisment cerebral, ischemia unui membru.

b) **Tulburările corelate cu natura embolului** variază în funcţie de constituţia acestuia. În cazul când embolul este încărcat cu microbi piogeni apare *embolia septică* şi răspândirea infecţiei în organism (septicemie). Embolia septică determină local extinderea inflamaţiei la peretele vascular care îşi pierde rezistenţa şi se dilată, sub influenţa undei sanguine, dând *anevrismul embolic.* Odată cu întinderea inflamaţiei purulente la teritoriul din jurul vasului embolizat apar focare de supuraţie *(abcese metastatice).* Când trombul este constituit din celule tumorale, se dezvoltă un focar tumoral secundar *(metastaza carcinomatoasă).* Embolia reprezintă deci un mecanism de propagare la distanţă prin *metastaze* care pot fi: canceroase, microbiene sau parazitare.

INFARCTUL ŞI INFARCTIZAREA

INFARCTUL

Infarctul (termen creat de Laënnec) reprezintă o zonă de necroză circumscrisă dintr-un anumit teritoriu, ca urmare a obstrucţiei unei artere.

Cauzele infarctului sunt: embolia, tromboza, invazia în lumenul arterial de către o tumoră malignă sau un proces inflamator.

ASPECTE MORFOLOGICE ŞI VARIETĂŢI DE INFARCT

Infarctul se prezintă ca o leziune bine delimitată, cu margini nete; forma sa, triunghiulară sau poligonală corespunde exact teritoriului irigat de artera obstruată. Se deosebesc două tipuri de infarct: infarctul alb şi infarctul roşu.

Infarctul alb se întâlneşte de obicei în splină şi rinichi. Se produce ori de câte ori vasul obstruat este o arteră terminală, iar circulaţia venoasă de întoarcere este liberă. Sângele din teritoriul arterei obstruate se scurge prin vene, încât zona de infarct devine ischemică.

Macroscopic, infarctul are o culoare galbenă sau cenuşiu deschis, în contrast cu culoarea mai închisă a ţesutului vecin. Foarte rapid, ţesutul lipsit de sânge se necrozează, transformându-se într-o masă omogenă care are tendinţa să se îmbibe cu apă, încât infarctul devine uşor proeminent.

La secţionarea infarctului se observă trei zone: 1. o zonă centrală cuprinzând cea mai mare parte a ţesutului necrozat, de culoare gălbuie; 2. o zonă periferică, cenuşiu deschisă şi, în sfârşit, la marginea ţesutului necrozat; 3. o zonă îngustă hemoragică. Mai târziu, apa conţinută în ţesutul necrotic din infarct se resoarbe, infarctul se usucă şi se retractă din ce în ce mai mult. Treptat, ţesuturile necrozate sunt resorbite şi sunt înlocuite de un ţesut conjunctiv care se transformă în cicatrice *(infarct cicatriceal).*

Microscopic, se constată trei zone, dinspre interior spre exterior: 1. o zonă centrală de necroză corespunzând macroscopic zonei gălbui. În această porţiune se observă semnele caracteristice necrozei: nuclei picnotici şi citoplasme colorate intens cu eozină. Marginile celulare sunt şterse sau dispărute; 2. o zonă cu citoliză accentuată şi infiltrat inflamator cu polinucleare şi cu macrofage cu rolul de a fagocita resturile celulare din zona necrotică, corespunzând macroscopic zonei cenuşiu deschise; 3. o zonă de ţesut viu la periferia teritoriului necrotic cu capilar foarte dilatate, înconjurate de

Scanned with OKEN Scanner

hematii şi leucocite, corespunzând macroscopic zonei înguste hemoragice. Treptat, infiltratul inflamator din zona mijlocie a infarctului este înlocuit cu o reacţie reparatorie cu fibroblaste, fibrocite, vase de neoformare şi fibre conjunctive (organizarea infarctului) care treptat transformă infarctul într-o cicatrice (infarct cicatriceal, vizibil şi macroscopic).

Infarctul roşu se găseşte în organele cu circulaţie dublă (plămâni, ficat) sau cu circulaţie colaterală abundentă (intestin).

INFARCTUL PULMONAR apare când sunt îndeplinite următoarele condiţii în circulaţia pulmonară: 1) obstruarea unei artere pulmonare mijlocii; 2) există o insuficienţă cardiacă stângă latentă sau manifestă cu stază pulmonară consecutivă; 3) diferenţa de presiune între arterele bronhice şi venele pulmonare este insuficientă spre a determina un curent de sânge care să se elimine prin venele pulmonare. Datorită insuficienţei cardiace stângi, presiunea sanguină creşte semnificativ în venele pulmonare, încât dispare diferenţa de presiune între venele pulmonare şi inima stângă. Forţa inimii nu mai poate goli teritoriul infarctului. Din cauză că infarctul se instalează pe un teritoriu plin cu sânge, apare de culoare roşie.

Macroscopic, infarctul pulmonar *recent* se prezintă ca un teritoriu roşu violaceu, indurat, proeminent, bine delimitat, în formă de con cu baza spre pleură şi vârful corespunzând unei ramuri arteriale trombozate. La secţiune, infarctul este lipsit de aer, plin cu sânge. Topografic, este situat mai frecvent la periferia lobului inferior şi mijlociu, mai rar în centrul pulmonului.

Macroscopic, alveolele sunt pline cu hematii extravazate, septurile alveolare sunt mult îngroşate cu capilare dilatate, pline cu sânge sau dispar prin necroză hemoragică. La periferia infarctului se observă edem intraalveolar şi reacţie inflamatorie acută. După câteva zile se constată macrofage încărcate cu hemosiderină.

Infarctul pulmonar *vechi* apare ca o zonă cicatriceală colorată brun-negricios datorită depozitelor de hemosiderină. Pleura din jur este îngroşată prin scleroză.

INFARCTUL HEPATIC apare în cazul obstruării unui ram al venei porte sau al arterei hepatice în condiţii de insuficienţă cardiacă dreaptă cu stază în vena cavă inferioară şi venele hepatice. Macroscopic este de culoare roşie cu baza spre periferia ficatului. După câteva zile suprafaţa infarctului apare deprimată (infarct roşu atrofic).

INFARCTUL INTESTINAL (prin obstrucţia arterelor mezenterice, în special a celei superioare) este de culoare roşie, negricioasă datorită unui aport masiv de sânge prin reţeaua bogată de anastomoze din peretele intestinal. Paralizia mişcărilor intestinale (ileus) contribuie la scurgerea pasivă a sângelui în peretele intestinal. Se găsesc totdeauna tromboze venoase secundare.

Macroscopic, zona de infarct este roşie negricioasă, peretele intestinal mult îngroşat prin acumulare de sânge, cu reacţie peritoneală fibrinoasă. Lumenul intestinal conţine sânge negricios abundent.

Complicaţiile infarctului intestinal sunt: peritonita toxico-septică, gangrena şi perforaţia.

INFARCTUL CEREBRAL apare sub formă de ramolisment. Va fi descris în detaliu la capitolul de patologie nervoasă.

Scanned with OKEN Scanner

INFARCTUL MIOCARDIC constituie o cauză foarte importantă de morbiditate şi mortalitate. Având unele particularităţi anatomoclinice, descrierea lui se va detalia la capitolul de patologie cardiovasculară.

Caracteristica citologică a infarctului (afară de infarctul cerebral) este *necroza de coagulare ischemică* (pin absenţa aportului de oxigen). Creierul reprezintă o excepţie, infarctul cerebral având caracter de *necroză de lichefiere.*

Infarctele pot fi aseptice şi septice; prin acest din urmă caracter, emboliile septice dau infarct purulent.

CONSECINŢELE INFARCTULUI

Depind de extensie şi de organul afectat. Dacă infarctul este mic sau este situat într-un organ nevital, poate să nu prezinte semne clinice. O manifestare frecventă este durerea. Hemoptizia şi hematuria apar în cursul infarctelor situate respectiv în plămân şi rinichi.

Infarctul miocardic poate determina manifestări variabile: tulburări de conducere, insuficienţă miocardică, şoc cardiogen, ruptura infarctului cu invazia bruscă a sângelui în pericard (hemopericard), tamponament cardiac şi exitus rapid.

Infarctul cerebral determină, în funcţie de dimensiuni, numeroase manifestări: pierderea conştienţei, afazie, paralizii.

INFARCTIZAREA

Apare prin tromboză venoasă cu stază masivă şi hemoragii. Se întâlneşte în special în intestin, splină, plămâni. Zona de infarctizare este mai puţin bine delimitată decât cea din infarct şi prezintă totdeauna caractere hemoragice.

INFARCTELE METABOLICE

Apar mult mai rar decât infarctele circulatorii. Exemple: 1. Infarctul uratic prin astuparea tubilor renali din medulară, în special la nou născuţi; 2. Infarctul lipocalcar prin depunerea în spaţiile intertubulare la nivelul papilei renale; 3. Depuneri de grăsime în hartă geografică sub capsula hepatică (infarctul gras hepatic).

III. TULBURĂRI CIRCULATORII PRIN PIERDEREA MASEI SANGUINE (HEMORAGIA)

Hemoragia reprezintă ieşirea sângelui din aparatul cardiovascular. Hemoragia poate fi de origine cardiacă, arterială, venoasă şi capilară. Sângele se poate scurge în afară (hemoragie externă) sau în interiorul organismului (hemoragie internă). Hemoragia internă poate fi: interstiţială (acumulare de sânge în ţesuturi) sau intracavitară. În raport cu cavitatea unde are loc hemoragia deosebim: hemopericardul, hemotoracele, hemoperitoneul, hemartroza (hemoragie intraarticulară), hematosalpinx (hemoragie în trompa uterină), hematocel (hemoragii în vaginala testicului). Uneori, sângele după ce a invadat un organ cavitar, este eliminat prin orificiile naturale ale acestuia: hematemeză (hemoragie prin căile digestive superioare), melenă (hemoragie prin scaun), hematurie (hemoragie prin urină), menoragii (menstruaţii prelungite şi abundente), metroragii (hemoragii intermenstruale), epistaxis (hemoragie nazală), hemoptizie (hemoragie bronhopulmonară).

Scanned with OKEN Scanner

Peteşiile sunt hemoragii punctiforme ale pielii; echimozele sunt pete hemoragice cutanate întinse; hematoamele reprezintă colecţii sanguine importante în ţesutul conjunctiv lax; purpura este prezenţa de multiple pete hemoragice la nivelul pielii.

Caractere anatomice. Diagnosticul de hemoragie se face cu ochiul liber; hemoragiile cutanate foarte mici pot fi confundate cu petele eritematoase de care se deosebesc prin faptul că nu dispar la presiunea cu o lamă de sticlă (vitropresiune).

Microscopic, hemoragia se caracterizează prin prezenţa hematiilor răspândite în afara vaselor, constituind focare fără limite precise. Sângele extravazat infiltrează interstiţiile tisulare distrugând ţesuturile din jur.

Mecanismele de apariţie ale hemoragiilor. Hemoragiile pot apare prin:

1) ruptura peretelui vascular în: a) traumatisme; b) procese patologice vasculare (ateroscleroza, anevrismele); c) procese patologice extravasculare cu extindere la vase şi erodarea peretelui vascular (TBC cazeoasă, cancerele, ulcerul gastric şi duodenal).

2) cauze de ordin general acţionând asupra peretelui vascular. Dintre acestea fac parte: tulburările factorilor de coagulare, tulburările plachetare, modificările pereţilor vasculari. Stările patologice rezultate prin acţiunea acestor factori constituie *sindroamele hemoragice.*

SINDROAMELE HEMORAGICE

Sindroamele hemoragice reprezintă un grup de boli având în comun o tendinţă crescută la hemoragii care pot apare spontan sau după traumatisme minime.

Cauzele sindroamelor hemoragice sunt: 1. creşterea fragilităţii vasculare; 2. anomalii plachetare; 3. dereglări ale mecanismelor de coagulare; 4. combinarea celor trei cauze.

1. SINDROAME HEMORAGICE PRIN CREŞTEREA FRAGILITĂŢII VASCULARE.

Se manifestă clinic prin peteşii şi purpură pe *tegumente şi mucoase.* Uneori pot apare hemoragii în: articulaţii, muşchi, subperiostal, mucoasa gastrică. Numărul de trombocite, timpul de sângerare şi coagulare sunt normale.

Condiţiile clinice în care apar aceste sindroame cuprind: a) stări infecţioase, în special septicemiile, rujeola, unele rickettsioze; b) reacţii medicamentoase prin inducerea de anticorpi faţă de medicamente (de ex. chinină, chinidină, cloramfenicol, agenţi alchilanţi, antimetaboliţi etc); c) modificări ale colagenului din peretele vascular, de ex. în scorbut, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Cushing; d) purpura Henoch-Schönlein produsă prin depunerea pe vase de complexe circulante imune.

2. SINDROAME HEMORAGICE PRIN ANOMALII PLACHETARE-TROMBOCITOPENIA

Apar în următoarele condiţii: a) trombocitopenia neonatală şi post-transfuzională; b) purpura idiopatică trombocitopenică şi c) purpura trombotică trombocitopenică.

a) **Trombocitopenia neonatală şi post-transfuzională** este de cauză autoimună şi se datorează dezvoltării anticorpilor dirijaţi contra izoanti-

Scanned with OKEN Scanner

genelor plachetare specifice, ducând la fagocitoza plachetelor în sistemul macrofagic.

b) **Purpura idiopatică trombocitopenică (boala Werlhof)** poate îmbrăca două forme: acută şi cronică. Forma acută se întâlneşte în special la copii după infecţii virale care stimulează răspunsul imun ducând la distrugerea plachetelor. Forma cronică se constată la adulţi, mai ales la femei. Apare ca o boală primitivă sau asociată cu alte tulburări imunologice ca: anemia hemolitică autoimună, lupusul eritematos diseminat sau unele boli mieloproliferative.

Patogenia afecţiunii este autoimună, majoritatea bolnavilor având autoanticorpi antiplachetari. Distrugerea plachetelor are loc în special la nivelul macrofagelor din splină. Acest fenomen este demonstrat de faptul că 75 - 80% din cazuri sunt net ameliorate sau vindecate prin splenectomie.

Morfopatologic găsim: hemoragii cutanate, epistaxis, hematurie, hemoragii în ţesutul subcutanat. Splina este uşor mărită. Foliculii limfoizi sunt hiperplaziaţi cu activitate fagocitară crescută şi mitoze numeroase.

c) **Purpura trombotică trombocitopenică (sindromul Moschowitz)** se caracterizează prin: trombocitopenie, anemie hemolitică, febră, tulburări neurologice şi insuficienţă renală. Anatomopatologic, leziunea de bază este prezenţa foarte răspândită a microtrombilor în arteriole, capilare şi venule. Din punct de vedere patogenic este vorba de o afecţiune mediată imunologic.

3. SINDROAME HEMORAGICE PRIN DEREGLĂRI ALE FACTORILOR DE COAGULARE

Se prezintă ca: afecţiuni dobândite şi ereditare.

Afecţiunile dobândite se constată în boli hepatice prin deficienţă în sinteza vitaminei K şi sindromul de coagulare diseminată intravasculară. Afecţiunile ereditare cele mai importante sunt: hemofilia A, boala von Willebrand şi hemofilia B.

Hemofilia A (deficienţa factorului VIII) este o afecţiune X-lincată, recesiv transmisă prin femei, apărând practic exclusiv la bărbaţi. Bolnavii prezintă hemoragii în special după intervenţii chirurgicale.

Boala von Willebrand apare prin deficienţa unei componente a factorului VIII denumită factorul Willebrand care intervine în adezivitatea plachetară.

Hemofilia B (deficienţa factorului IX, boala Christmas, după numele primului bolnav la care s-a identificat această afecţiune), se manifestă prin hemoragii severe, adesea intraarticulare.

ŞOCUL

Şocul apare ca urmare a unei agresiuni grave asupra homeostaziei organismului: hemoragii grave, traumatisme: hemoragii grave, traumatisme severe, arsuri întinse, infarct miocardic întins, trombembolism pulmonar masiv, septicemie bacteriană.

Fiziopatologie: hipoperfuzia generalizată a celulelor şi ţesuturilor datorită reducerii volumului sanguin sau a activităţii cardiace sau redistribuţia sângelui determinând un volum circulant inadecvat. Deficitul de perfuzie atrage un aport insuficient de oxigen şi substanţe nutritive şi o eliminare inadecvată de metaboliţi.

Scanned with OKEN Scanner

Perturbările hemodinamice din stările de şoc cuprind 4 categorii fiziopatologice: 1. şocul cardiogen apare clinic în infarctul miocardic, ruptura cordului, aritmii, embolia pulmonară; 2. şocul hipovolemic apare clinic în hemoragii şi pierderi de lichide prin vărsături, diaree, arsuri; 3. şocul septic, cu germeni gram negativi (şocul endotoxic) sau germeni gram pozitivi; 4. şocul neurogenic.

Leziunile anatomo-patologice din şoc sunt localizate în special în creier, cord, plămân, rinichi, tractul gastro-intestinal, suprarenale, ficat.

CREIERUL prezintă aspectul de encefalopatie hipoxică: neuroni cu citoplasmă eozinofilă şi nucleu picnotic (neuroni roşii) glioză fibrilară, zone de necroză în special în stratul piramidal cu păstrarea teritoriilor de celule granulare (necroză laminară).

CORDUL este afectat în toate formele de şoc. În şocul cardiogen leziunile cardiace au rolul major. În restul formelor de şoc, cordul prezintă: hemoragii subpericardice şi subendocardice şi necroze zonale, cuprinzând fibre miocardice izolate până la microinfarcte.

PLĂMÂNUL: macroscopic: roşu, greu, ferm. Microscopic: congestie, edem interstiţial şi intraalveolar, exsudat proteic intraalveolar. Clinic: sindrom de detresă respiratorie a adultului.

RINICHII: necroză acută tubulară

SUPRARENALA: depleţia lipidelor, necroze celulare izolate în corticală ("răspunsul la stress").

TRACTUL GASTROINTESTINAL: hemoragii şi necroze izolate ale mucoasei (gastroenteropatia hemoragică).

FICATUL: steatoză hepatică izolată şi necroză centrală.

B. EDEMUL

Edemul reprezintă acumularea anormală de lichid în ţesutul intercelular şi în cavităţile corpului. Poate apare ca un proces localizat, de exemplu în obstruarea circulaţiei venoase la nivelul unui membru sau generalizat ca în insuficienţa cardiacă congestivă sau insuficienţa renală. Edemul generalizat producând o tumefiere difuză a tuturor ţesuturilor şi organelor este denumit *anasarcă*. Acumularea de lichid în abdomen este denumită *ascită,* în cavitatea pleurală, *hidrotorace,* în pericard, *hidropericard.*

Lichidul de edem neinflamator, aşa cum se găseşte în insuficienţa cardiacă şi bolile renale este sărac în proteine şi poartă denumirea de *transudat.* Edemul inflamator este bogat în proteine (peste 2%) şi se numeşte *exsudat.*

În *patogenia edemului* intervin patru mecanisme: a) scăderea presiunii coloid osmotice în plasmă; b) creşterea presiunii hidrostatice; c) creşterea permeabilităţii endoteliului; b) blocajul limfatic.

Din punct de vedere anatomo-clinic deosebim: 1) perturbări asociate cu edemul generalizat şi 2) perturbări asociate cu edemul localizat.

1. PERTURBĂRI CLINICE ASOCIATE CU EDEMUL GENERALIZAT

a) **Insuficienţa cardiacă congestivă** determină apariţia edemului prin creşterea presiunii hidrostatice.

Scanned with OKEN Scanner

b) **Unele forme de boli renale,** în special cele asociate cu sindromul nefrotic caracterizat prin: a) proteinurie; b) hipoproteinemie; c) edeme generalizate; d) hipercolesterolemie. Elementul esenţial este creşterea permeabilităţii glomerulare pentru proteinele plasmatice. În momentul când concentraţia serum-albuminelor scade sub 2,5 g/100 ml plasmă, scăderea presiunii coloid osmotice din plasmă determină apariţia edemul generalizat.

c) **Ciroza hepatică** intervine în apariţia ascitei prin două mecanisme: a) leziuni ale celulelor hepatice cu scăderea sintezei serumalbuminelor şi b) hipertensiune portală consecutivă sclerozei hepatice din ciroză.

d) **Alte afecţiuni corelate cu edeme generalizate**: a) deficienţe în absorbţia proteinelor; b) sarcina; c) toxemia gravidică, d) hipotiroidismul.

2. **PERTURBĂRI CLINICE ASOCIATE CU EDEMUL LOCALIZAT**

Cauzele cele mai frecvente care determină apariţia edemului localizat sunt: a) împiedicarea scurgerii venoase ducând la creşterea locală a presiunii capilare; b) creşterea permeabilităţii vasculare locale; c) blocarea căilor limfatice.

a) **Impiedicarea scurgerii venoase** apare în: tromboze (în special în venele profunde ale membrelor); incompetenţa valvelor venoase din cursul varicelor; compresia venelor prin tumori, organe mărite de volum bandaje compresive; repaosul prelungit la pat.

b) **Creşterea permeabilităţii** vasculare se constată în: stări toxice (difterie, intoxicaţii cu CCl_4), reacţii alergice (urticarie, febra de fân, aşa-zisul edem angioneurotic Quincke, inflamaţii, stări dishormonale (mixedem).

c) **Blocarea căilor limfatice**: prin cancere, traumatisme, inflamaţii, determină limfedemul. Edemul este o sechelă frecventă în chirurgia cancerului când sunt extirpaţi ganglionii limfatici regionali în scopul controlării extinderii tumorale (de ex. edemul braţului în cancerul de sân operat). Cea mai impresionantă cauză de obstruare a căilor limfatice este infecţia parazitară denumită *filarioză* când paraziţii se fixează în ganglionii limfatici determinând fibroză şi blocaj al căilor de drenaj. Apare un edem masiv al membrelor inferioare denumit elefantiasis, din cauza creşterii monstruoase de volum a picioarelor. Absenţa congenitală a limfaticelor aşa cum apare în *boala Milroy* detrmină un limfedem al extremităţilor.

MORFOPATOLOGIA EDEMULUI

Dintre tipurile de edem menţionate, reţinem pentru aspectele lor pe următoarele: edemul cardiac, edemul renal, edemul cerebral şi edemul pulmonar.

Edemul cardiac este situat la membrele inferioare, în special perimaleolar, cianotic, se extinde sub formă de ascită, hidrotorax, hidropericard.

Edemul renal este albicios, debutează la pleoape şi faţă. Indiferent de cauză un semn important este godeul (o depresiune produsă prin apăsare cu degetul).

Edemul pulmonar reprezintă manifestarea majoră în insuficienţa cardiacă stângă. Pulmonii sunt măriţi, elastici. La secţionare, lichid serosanguinolent, aerat. Favorizează apariţia infecţiilor (pneumonie hipostatică). Microscopic, intraalveolar, un precipitat rozat, granular; septurile sunt dilatate.

Scanned with OKEN Scanner

Edemul cerebral se întâlneşte în traumatisme cerebrale, meningite, encefalite, abces cerebral, crize de hipertensiune arterială. Şanţurile cerebrale sunt îngustate, circumvoluţiile aplatizate. La secţionare, creierul este moale, gelatinos, ventriculii comprimaţi. Microscopic, spaţii interfibrilare dilatate, intuhmescenţe neuronilor şi celulelor gliale, spaţiile perivasculare Virchow-Robin apar dilatate.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul III

LEZIUNI DISTROFICE

Distrofiile sau degenerescenţele reprezintă alterări ale troficităţii celulare şi tisulare prin tulburări ale metabolismului.

Leziunile distrofice se clasifică în funcţie de tulburările care survin în diferitele metabolisme intracelular. Deosebim astfel distrofii proteice, lipidice, ale hidraţilor de carbon, pigmenţilor şi ale substanţelor minerale. Pe lângă distrofiile celulare, se întâlnesc frecvent şi distrofii ale substanţei intercelulare.

A. TULBURĂRILE METABOLISMULUI PROTEINELOR

Leziunile distrofice care apar prin perturbări ale metabolismului proteinelor se clasifică în: distrofii ale celulelor şi distrofii ale substanţei intercelulare.

DISTROFII PROTEICE ALE CELULELOR

1. EDEMUL CELULAR

(Hidrops, tumefiere celulară, hipertrofie de lucru, intumescenţă clară - descrisă de Crăciun în hepatita virală la nivelul hepatocitului). Cauze: leziuni hipoxice sau ischemice, aport nutriţional insuficient, hiperfuncţia, frigul sau căldura, radiaţiile ionizante, toxinele bacteriene (în difterie, febră tifoidă, scarlatină), substanţe toxice (P, As, CCL_4), viroze.

Microscopic: creşterea volumului celular, citoplasmă clară-palidă, nucleii măriţi, inegali, uneori goliţi de cromatină. În microscopia electronică: citoplasmă transparentă, reticulul endoplasmic dilatat, dezorganizat, fragmentat. Mitocondriile sunt tumefiate.

Din punct de vedere patogenic, este vorba de o dereglare a pompei de Na. Leziunea este reversibilă.

2. INTUMESCENŢA TULBURE

Apare în special în organele parenchimatoase (miocard, rinichi, ficat). Macroscopic, organele sunt de aspect opac, lăptos, cu luciul dispărut, uşor convexe, de culoare cenuşie-brună (aspect de carne fiartă). Microscopic: citoplasmă fin sau grosolan granulară. Nucleii sunt inegali. La microscopul electronic, mitocondriile sunt balonizate cu reducerea cristelor. Este produsă

Scanned with OKEN Scanner

de aceleaşi cauze ca şi edemul celular. Apare prin hiperhidratare celulară. Este o leziune reversibilă.

3. DISTROFIA GRANULARĂ:

Vacuole fine intracitoplasmatice, dând un aspect granular. Nucleii sunt mici şi intens coloraţi (picnoză nucleară).

4. DISTROFIA VACUOLARĂ:

Prin vacuole mari intracelulare care dau celulei un aspect spumos. Mitocondriile sunt mult mărite prin hiperhidratare, cu alterări mari ale cristelor.

5. DISTROFIA CIROASĂ

Descrisă de Zenker, se întâlneşte în muşchii striaţi, după infecţii grave, în special febra tifoidă şi, mai rar, pneumonia. Macroscopic, muşchii sunt palizi şi friabili (ca ceara); pot apare rupturi de fibre musculare şi hemoragii consecutive. Microscopic: striaţiile fibrelor musculare dispar, sarcoplasma apare omogenă, nestructurată, de aspect hialin. Nucleii prezintă alterări structurale şi, la sfârşit, dispar. Sediul cel mai frecvent al leziunilor este în muşchii drepţi abdominali. Localizarea în muşchiul diafragmatic poate determina dificultăţi respiratorii. Patogenia este incomplet clarificată: acţiunea toxinelor bacteriene şi/sau acumulare de acid lactic.

6. DISTROFIA MUCINOASĂ

Apare în epiteliile care secretă mucoproteine. Microscopic: se găseşte o mare cantitate de mucus intracelular. Acesta se poate revărsa în spaţiile extracelulare care se încarcă cu substanţe mucoproteice şi se hiperhidratează. Se constată în: inflamaţiile mucoaselor (traheobronşite, dizenterie, colita mucoasă), astm bronhic, în canalele pancreatice din boala fibrochistică a pancreasului, carcinoamele mucosecretante de tub digestiv sau ovar. În aceste forme de cancer, celulele tumorale sunt încărcate cu mucus şi au nucleul împins la periferie (celulă în inel cu pecete, sau inel cu piatră). Distrofie mucoidă mai putem întâlni şi în ţesutul conjunctiv interstiţial, de exemplu în mixedem în cadrul hipotiroidiei, în stroma unor tumori (fibrom, fibromixom, condromixom) în media aortei în cursul necrozei chistice, a mediei, etc.

7. DISTROFIA COLOIDĂ

Se găseşte în tiroidă în cazul guşii nodulare. Foliculii tiroidieni sunt dilataţi, plini cu coloid, format din substanţe mucoproteice. Prin ruperea foliculilor tiroidieni, coloidul pătrunde în ţesutul interstiţial.

DISTROFII PROTEICE ALE SUBSTANŢELOR INTERCELULARE

Substanţa intercelulară, formată din fibre colagene şi elastice cuprinse într-o substanţă fundamentală, reprezintă spaţiul în care se desfăşoară numeroase procese patologice.

Scanned with OKEN Scanner

1. DISTROFIA HIALINĂ

Se caracterizează macroscopic printr-un aspect sticlos (hyalos = sticlă), albicios, dur. Hialinul este constituit din precipitate de proteine plasmatice cu afinitate pentru coloranţii acizi (se colorează roz cu eozina şi roşu sau galben cu picrofuxina). Se întâlneşte în: cicatrici vechi, pe capsula splinei sub formă de depozite albe, reliefate (splină glazurată), pe pleură şi peritoneu după inflamaţii cronice, în fibroamele uterine. Apar frecvent în boli cronice ca: diabetul zaharat, hipertensiune, artrita reumatoidă, în atrofie şi la senescenţi.

Pe lângă sediul interstiţial, hialinul apare şi *intracelular;*

a) Corpii Mallory reprezintă acumulări intracitoplasmatice de filamente intermediare. Se consideră că rezultă dintr-o disfuncţie a citoscheletului. Corpii Mallory sunt frecvenţi în hepatocitele lezate prin abuzul cronic de alcool, fără a fi însă strict specifici alcoolismului cronic, deoarece apar şi în alte hepatopatii cronice.

b) Picăturile hialine din citoplasma celulelor epiteliale din tubii renali contorţi proximali, reprezentând fagolizozomi care conţin proteine reabsorbite din filtratul urinar. Apar în proteinurii masive.

c) În unele infecţii virale, acumulările de particule virale (incluzii corpusculare) apar ca incluzii hialine. (De exemplu, în condilomul acuminat gigant).

d) Corpusculii Russel reprezintă depozite omogene de imunoglobuline în reticulul endoplasmic al plasmocitelor.

e) Celulele Crooke sunt elemente din hipofiza anterioară cu incluzii hialine, reprezentând celule epuizate în urma secreţiei excesive de ACTH în boala Cushing.

2. DISTROFIA FIBRINOIDĂ

Apare ca zone omogene, fin granulare, filamentoase (asemănătoare fibrinei), eozinofile. Ultrastructural, fibrele colagene sunt tumefiate şi fragmentate în fibrile care la sfârşit se dizolvă. Între fibrile apare un edem bogat în proteine. Imunohistochimic sunt prezente gamaglobulinele. Distrofia fibrinoidă se găseşte în bolile cu componenţă imună: reumatism, lupus eritematos sistemic, hipertensiune arterială malignă.

3. DISTROFIA AMILOIDĂ

Amiloidul este o substanţă proteică patologică, depozitată între celulele diverselor ţesuturi şi organe, care realizează o mare varietate de aspecte anatomo-clinice.

Macroscopic, organele cu amiloid se colorează gălbui-roşcat cu soluţie Lugol, care se transformă treptat într-o culoare albastră sau violetă după aplicarea de acid sulfuric diluat. Această tehnică a fost utilizată de Virchow cu peste 100 de ani în urmă, care a interpretat amiloidul ca având o structură hidrocarbonată. De aici a rezultat şi denumirea de amiloid (amyllum = amidon).

Microscopia electronică a stabilit că depozitele de amiloid constau dintr-o reţea de fibrile cu diametrul de 7,5 nm. Fibrilele sunt constituite din câte două protofilamente împletite care conţin şi o componentă glicoproteică (componenta P).

Scanned with OKEN Scanner

Biochimic, au fost identificate mai multe forme de amiloid, caracteristice pentru diferitele tipuri de amiloidoză:

Tipul AL (A = amiloid; L = light chain): constă în fragmente polipeptidice cu o secvenţă de aminoacizi caracteristică pentru lanţurile alfa şi kappa din lanţurile uşoare ale imunoglobulinelor. Este prezent în gamapatiile monoclonale, în amiloidoza primară, în unele amiloidoze localizate din tractul respirator.

Tipul AA (Amyloid associated protein): constă în lanţuri polipeptidice cu o secvenţă de aminoacizi care nu prezintă nici o asemănare cu niciuna din imunoglobuline. În *serul* bolnavilor sunt prezente treptele intermediare (SAA, SAAL) ale tipului AA. Este prezent în: amiloidoza secundară şi în febra mediteraneană familială.

Tipul AFp (A = amiloid; F = familial; p = prealbumina): prezent în amiloidoza polineuropatică familială.

Tipul ASc (A = amiloid; S = serul; c = cardiac): prezent în amiloidoza miocardului la vârstnici.

Tipul AE (A = amiloid; E = endocrin): prezent în depunerile locale de amiloid din glandele endocrine şi în tumorile hormonal active ale acestor glande.

Etiologia amiloidozei este multiplă şi, în parte, necunoscută. Sunt incriminaţi pe lângă factori ereditari, îmbătrânirea, afecţiunile proliferative ale sitemului imun (limfoamele), stimularea continuă a sistemului imun prin antigene, infecţii cronice.

Evidenţierea amiloidului se obţine prin coloraţii specifice. Sunt folosite următoarele metode de coloraţie.

Tabel

Coloraţii pentru amiloid	
Metoda	**Rezultatul**
Roşu de Congo	Roşu (coloraţie citocromatică)
Violet de genţiană	Roşu (coloraţie metacromatică)
Lumină polarizată după roşu de Congo	Birefringentă, Verde
IK	Roşu brun (utilizată şi pentru evidenţierea macroscopică)
IK + acid sulfuric diluat	Albastru-verzui

Organele cu distrofie amiloidă apar *macroscopic* mărite, dure, sfărâmicioase; pe secţiune sunt de aspect sticlos-transparent, ceros, mat, palid.

CLASIFICAREA AMILOIDOZEI:

Este încă neunitară datorită patogeniei incomplet elucidate. Deosebim: amiloidoze "generalizate" şi "localizate" sau amiloidoze "primare" (idiopatice), "scundare" (asociate) şi "heredo-familiale". Folosim clasificarea în: I. amiloidoze generalizate şi II. Amiloidoze localizate.

Scanned with OKEN Scanner

I. **Amiloidoze generalizate,** din care fac parte:

1. *AMILOIDOZA PRIMARĂ IDIOPATICĂ.* Formă foarte rară de amiloidoză caracterizată prin: a) Absenţa unei afecţiuni preexistente sau a unei cauze ereditare. b) Spre deosebire de amiloidoza secundară, amiloidul *nu* apare metacromatic la violetul de genţiană şi nu se colorează cu roşul de Congo (de aici denumirea de "paraamiloid"); c) Localizările principale: musculatura (tubul digestiv, cordul, limba), pereţii vasculari (media şi adventiţia), tecile nervoase şi interstiţiul organelor. d) Depozitele de amiloid sunt de obicei nodulare. e) Simptomele clinice sunt variate în funcţie de organul lezat (cardiomegalie cu insuficienţă cardiacă, macroglosie, sindrom de malabsorbţie).

2. *AMILOIDOZA ÎN GAMOPATIILE MONOCLONALE.* Apare cel mai frecvent în mielomul multiplu plasmocitar, mai rar în unele limfoame maligne nehodgkiniene (limfomul imunocitic şi imunoblastic), macroglobulinemia Waldenström.

Organele lezate: musculatura striată şi netedă, cordul, tractul respirator superior, plămânul, adventiţia şi media vaselor.

3. *AMILOIDOZA SECUNDARĂ.* Reprezintă forma cea mai frecventă a amiloidozei. Apare la intervale lungi (luni sau ani) ca urmare a unor afecţiuni cronice, însoţite de perturbări ale metabolismului proteinelor; a) Inflamaţii cronice infecţioase (supuraţii cronice, osteomielită, bronşiectazii, TBC, lues, lepră); b) Inflamaţii cronice neinfecţioase (poliartrită cronică, sarcoidoză, spondilartrită ankilopoietică, colită ulcerativă, cronică, ileita Crohn, artropatia psoriazică, colagenoze); c) Boli tumorale maligne (limfoame maligne hodgkiniene şi nehodgkiniene, alte tumori maligne).

Apar leziuni în următoarele organe: splina (100%), suprarenala, rinichiul (sindrom nefrotic), mucoasa şi submucoasa tractului gastro-intestinal (malabsorbţie, diaree, hemoragii) şi ganglioni limfatici.

Splina: a) *Splina sagou* (sagou = făină granulată obţinută din tulpina palmierului de Indonezia) se caracterizează prin depunerea amiloidului în corpusculii Malpighi (depuneri în fibrele de reticulină şi arterele centrale). Macroscopic: pe suprafaţa de secţiune, corpusculii Malpighi apar ca grăunţe de sagou, sticloşi, transparenţi, de aspect ceros. b) *Splina şuncă* (respectiv, slăninoasă): depuneri difuze de amiloid în pulpa roşie. Corpusculii Malpighi sunt nelezaţi (depuneri de amiloid în fibrele de reticulină, peretele sinusoidelor, trabecule). Macroscopic: splenomegalie dură; la secţionare, transparentă, sticloasă, mată. În funcţie de conţinutul sanguin: cenuşiu-palidă ("splină slăninoasă") sau cenuşiu-roşcată ("splină şuncă").

Rinichii: Depuneri de amiloid la început în glomeruli (membranele bazale ale anselor capilare, mezangiu, capsula Bowman) mai târziu în membrana bazală a tubilor: în pereţii vaselor mici (în special vasele aferente). La sfârşit, glomerulii complet înlocuiţi prin amiloid, tubii atrofiaţi sau dispăruţi, ţesutul interstiţial hiperplaziat.

Macroscopic: rinichii apar iniţial măriţi, netezi, cu corticala ingroşată, cenuşiu-gălbui, aspect ceros, dur, lucios. Piramidele, roşii-albăstrui. Mai târziu, rinichiul este micşorat şi granulat (rinichi amiloid retractat).

Clinic: la început, poliurie. În rinichiul retractat: oligurie, sindrom nefrotic, insuficienţă renală.

Scanned with OKEN Scanner

Suprarenala: depozite de amiloid la graniţa dintre membrana celulară şi capilare; debutează în zona glomerulară, apoi se extind la toată suprarenala. Macroscopic: suprarenalele mărite, corticala delipoidizată. Clinic: în cazuri extreme, boala Addison.

Ficatul: depuneri de amiloid în spaţiul Disse în zona intermediară a lobului hepatic, cu progresie spre centrul şi periferia lobului. Hepatocitele se atrofiază treptat, eventual fiind complet înlocuite prin amiloid. Dispoziţia amiloidului poate fi difuză sau nodulară. Macroscopic: ficat mărit, dur, sfărâmicios. La secţionare: anemic, gălbui-brun, ciros, lucios, transparent. Clinic: funcţiile hepatice sunt păstrate chiar în amiloidoze hepatice întinse.

Ganglionii limfatici şi măduva osoasă: depuneri de amiloid în fibrele de reticulină şi în peretele sinusoidelor.

Tractul gastro-intestinal: în stomac, depozite de amiloid în peretele arterelor mici (datorită tulburărilor circulatorii, apar ulceraţii ale mucoasei). În colon, sunt lezate vasele vilozităţilor, ceea ce duce la atrofia şi anemia mucoasei. Clinic: diaree severă prin inhibarea resorbţiei apei şi sindrom de malabsorbţie.

4. *AMILOIDOZE HEREDOFAMILIALE:*

a) *Amiloidoza în febra mediteraneană familiară:* Afecţiune cu transmisie autosomal-recesivă, întâlnită în special la populaţia evreiască şi arabă precum şi la armeni. Leziuni în special la nivelul rinichiului.

b) *Alte amiloidoze autosomal-dominante:* Amiloidoză ereditară polineuropatică; Amiloidoza ereditară cardiomiopatică; Amiloidoză moştenită cu nefropatie, surditate şi urticarie.

II. **Amiloidoze localizate**

a) Depozite de amiloid localizate în glandele endocrine şi în tumorile hormonal active ale acestor glande (feocromocitom, carcinomul medular al tiroidei).

b) Amiloidoza senilă (amiloidoza de vârstă) apare în miocard, creier (depuneri de amiloid în vasele cerebrale şi sub formă de plăci la bolnavii cu boală Alzheimer), insulele Langerhans din pancreas.

c) Aşa-zisa "Tumoră amiloidă" reprezintă depuneri izolate de amiloid independent de etiologie. Sedii preferate: laringe, faringe, trahee, limbă, miocard. Depozitele de amiloid sunt adesea înconjurate de un ţesut de granulaţie cu celule gigante de corp străin.

Deoarece amiloidoza poate avea tablouri clinice extrem de variate, chiar în cazul când se suspectează această afecţiune, *este absolut necesară confirmarea histologică a bolii prin biopsie.* Cele mai comune sedii din care se efectuează biopsiile sunt: rinichiul, atunci când sunt prezente manifestări renale, sau biopsii de ţesut gingival sau rectal la bolnavii suspecţi de amiloidoză sistemică. Evident, o biopsie negativă nu exclude amiloidoza.

Deşi **patogenia** amiloidului este departe de a fi înţeleasă, rezultă că unul din aspecte implică alterarea proteolitică a proteinelor în fibrile beta-plicaturate. Se presupune că fibrilele de amiloid ar deriva din proteoliza intracelulară a unor proteine endogene sintetizate de beta-limfocite sau a unor proteine exogene circulante, care au fost endocitate de celulele fagocitare. În ambele situaţii, fibrilele "insolubile" ar fi eliberate în spaţiul extracelular prin

Scanned with OKEN Scanner

exocitoză. Această schemă concordă cu mecanismul patogenic major, în prezent acceptat: amiloidul este secretat de celulele sistemului imun.

B. PERTURBĂRILE METABOLISMULUI LIPIDIC

Distrofiile lipidice rezultă prin tulburări ale metabolismului lipidelor şi se caracterizează prin prezenţa în cantitate anormală a grăsimilor în celule.

În secţiuni la parafină, grăsimile apar ca imagine negativă sub formă de vacuole, deoarece au fost dizolvate de reactivii folosiţi la includerea pieselor (alcool, xilol, benzol). Pentru evidenţierea grăsimilor folosim secţiuni la congelaţie tratate cu coloranţii specifici ai lipidelor: Scharlach şi Sudan III care colorează grăsimile respectiv în roşu şi portocaliu. Grăsimile mai pot fi colorate în negru cu acid osmic. Deoarece acidul osmic face grăsimile insolubile în solvenţii obişnuiţi, această metodă poate fi folosită şi pe secţiuni la parafină.

CLASIFICARE.

Distrofiile lipidice se clasifică în: 1. distrofii ale trigliceridelor; 2. distrofii ale colesterolului şi 3. distrofii ale lipidelor complexe.

1. DISTROFII ALE TRIGLICERIDELOR

Distrofiile trigliceridelor apar în special în ficat şi cord, dar se pot găsi şi în alte organe.

Ficatul gras este mărit de volum, gălbui, moale. Microscopic, se observă vacuole mici de grăsime în interiorul citoplasmei, în special perinuclear. La microscopul electronic, lezunile distrofice se prezintă iniţial sub forma unor mici incluzii legate de membrane (lipozomi) strâns alipite reticulului endopasmic. Odată cu progresiunea leziunii, vacuolele se unesc sub formă de spaţii clare care deplasează nucleul la periferia celulei, dând ficatului aspectul de ţesut adipos adult. Uneori membrana celulelor se rupe, iar veziculele de grăsime se unesc dând chiste lipidice.

Apariţia ficatului gras se explică prin mai multe mecanisme: a) în caz de inaniţie, prin pătrunderea excesivă de acizi graşi liberi în ficat şi transformarea lor în trigliceride; b) în intoxicaţia alcoolică prin creşterea mobilizării acizilor graşi liberi, scăderea utilizării trigliceridelor, blocarea excreţiei lipoproteinelor, efecte toxice directe asupra reticulului endoplasmic; c) în intoxicaţii cu tetraclorură de carbon şi fosfor prin scăderea sintezei apoproteinei necesară pentru transformarea trigliceridelor în lipoproteine. Lipoproteinele reprezintă singura formă de eliminare a lipidelor din ficat.

Miocardul este adesea sediul distrofiei lipidice, care apare în: hipoxie accentuată şi în intoxicaţii grave. În hipoxie leziunile macroscopice realizează aspectul de *"cord tigrat"*, rezultat prin alternanţa de zone gălbui datorită acumulării de grăsime, cu benzi brun-roşcate, corespunzând miocardului

Scanned with OKEN Scanner

nelezat. În intoxicaţii (de ex. în miocardita diftерică) întreg miocardul este afectat, apărând galben şi flasc. Micorscopic, lipidele din fibrele miocardice apar ca mici vacuole citoplasmice, bine vizibile la coloraţii specifice (Sudan III, Scharlach).

Prezenţa intracitoplasmatică a lipidelor este frecvent întâlnită şi în cazul macrofagelor situate în jurul zonelor necrotice sau focarelor inflamatorii. În aceste cazuri, macrofagele prezintă o citoplasmă clară, spumoasă, plină cu vacuole lipidice, luând denumirea de celule spumoase.

2. DISTROFII ALE COLESTEROLULUI

Acumulările intracelulare de colesterol apar în numeroase afecţiuni asociate cu hipercolesterolemia. Cea mai importantă dintre aceste boli este ateroscleroza, unde celulele musculare netede din intima aortei şi a arterelor mari se încarcă cu lipide. Aceste celule au un aspect spumos şi formează substratul plăci de aterom încărcate cu colesterol. Celulele încărcate cu lipide se distrug eliberând aceste substanţe în ţesutul interstiţial. Esterii colesterolici cristalizează sub formă de ace lungi, dând aspecte microscopice caracteristice. Ateroscleroza va fi studiată în detaliu de capitolul de morfopatologie a arterelor.

Acumularea intracelulară de colesterol şi esteri de colesterol în interiorul histiocitelor apare şi în alte cazuri de hipercolesterolemie. De obicei aceste leziuni se găsesc în ţesutul conjunctiv subepitelial al pielii şi în tendoane sub forma unor mase tumorale, gălbui, denumite *xantome*. Depuneri localizate de colesterol se găsesc frecvent în peretele vezicii biliare unde contribuie la formarea calculilor biliari colesterolici.

Colesterolul se recunoaşte microscopic sub formă de cristale birefringente. În lumină polarizată dă imaginea caracteristică de "cruce de Malta". Histochimic se poate folosi reacţia Schultz-Lieberman cu acid sulfuric concentrat şi anhidridă acetică, în care colesterolul ia o culoare verzuie.

3. DISTROFII ALE LIPIDELOR COMPLEXE

Leziunile distrofice prin lipide complexe apar în aşa-zisele "boli acumulative" (sau de stocaj lipidic, sau tezaurismoze sau dislipidoze). Acestea sunt boli rare, de natură ereditară, caracterizate prin deficienţe enzimatice lizozomale, ducând la acumularea în lizozomii secundari a unor substanţe care trebuiau eliminate. De aici şi denumirea de "boli prin stocaj lizozomal". Deşi rare, aceste boli sunt importante deoarece sunt foarte grave pentru copil şi pot fi identificate înainte de naştere prin amniocenteză, ceea ce justifică importanţa consultului genetic. În prezent se fac încercări de tratament prin administrarea enzimelor care lipsesc în aceste boli.

Principalele tezaurismoze lipidice sunt: a) boala Tay-Sachs; b) boala Niemann-Pick şi c) boala Gaucher.

Scanned with OKEN Scanner

a) **BOALA TAY-SACHS**

Se caracterizează prin acumularea de gangliozide în neuroni, histiocite şi în celulele epiteliale din viscere. Clinic apar tulburări mintale şi amauroză (orbire). De aici denumirea de idioţie amaurotică. Biochimic, lipseşte hexozaminidaza A, ceea ce explică acumularea de gangliozide.

b) **BOALA NIEMANN-PICK**

Este caracterizată prin acumularea de sfingomielină în celulele parenchimatoase şi reticuloendoteliale. Biochimic este o deficienţă a enzimelor care scindează sfingomielina. Clinic se găsesc semne neurologice, icter, hepatosplenomegalie. La examenul microscopic se observă celule mari cu numeroase vacuole. Electrono-optic, vacuolele reprezintă lizozomi dilataţi conţinând depozite de sfingomielină. Boala are un prognostic grav, copiii nedepăşind 2 ani de viaţă.

c) **BOALA GAUCHER**

Este o tezaurismoză cu glucocerebrozide de tipul kerazinei. Activitatea glucocerebrozidazei este deficitară. Clinic, predomină hepatosplenomegalia şi leziunile osoase. Microscopic se găsesc celulele Gaucher reprezentând celulele reticulo-endoteliale mari, cu citoplasmă fibrilară.

C. PERTURBĂRI ALE METABOLISMULUI HIDRAŢILOR DE CARBON ŞI ALE MUCOPOLIZAHARIDELOR

1. DISTROFIILE HIDRAŢILOR DE CARBON

Dintre aceste afecţiuni fac parte diabetul zaharat şi glicogenozele sau acumulările intracelulare de glicogen.

a) DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat reprezintă o afecţiune cu perturbări grave ale metabolismului hidraţilor de carbon, lipidelor şi proteinelor. Biochimic se observă: hiperglicemie şi glicozurie. Clinic se caracterizează prin: apariţia rapidă a aterosclerozei, leziuni ale vaselor mici *(microangiopatie)* precum şi modificări patologice renale şi neurologice.

Patogenia diabetului

Este incomplet clarificată. Sunt implicate patru categorii de factori care joacă roluri diferite în apariţia diabetului: genetici, metabolici, microbiologici şi imunologici. Se cunosc două tipuri de diabet zaharat: 1. Diabetul zaharat insulino-dependent juvenil reprezentând 5 - 10% din cazuri; 2. Diabetul zaharat ne-insulino-dependent rezistent la cetoză reprezentând 90 - 95% din cazuri. În ambele forme se constată o dublă perturbare atât a celulelor beta şi alfa din pancreas, exprimată ca deficienţă a formării de insulină şi ca o hiperproducţie de glucagon. Glucagonul este un hormon produs de celulele alfa

Scanned with OKEN Scanner

din pancreas, care exagerează consecinţele lipsei de insulină. Rolul metabolic major în diabetul zaharat îl are deficienţa producţiei de insulină, hormon elaborat de celulele beta din pancreas. Insulina a fost descoperită de N. Paulescu, în 1921, reprezentând una din cele mai mari contribuţii româneşti la medicina universală.

Morfopatologia diabetului

Există relativ puţine leziuni caracteristice în diabetul zaharat, dintre care mai importante sunt:

a) **Îngroşarea membranei bazale şi microangiopatia** au loc în special în *capilarele* din: piele, muşchii scheletici, retină şi glomerulii renali. Membrana bazală din capilare apare îngroşată prin depozite omogene, hialine, multistratificate. De asemenea, se observă leziuni degenerative ale celulelor endoteliale. Deoarece aceste modificări apar în capilare, leziunea este denumită *microangiopatie.*

b) **Leziuni arteriale** caracterizate prin apariţia precoce a aterosclerozei, care explică frecvenţa mult mai mare a infarctului miocardic, hemoragiei cerebrale şi gangrenei membrelor inferioare la diabetici.

c) **Leziuni arteriolare** constând în îngroşarea peretelui arteriolar (arteriolosclerozã). Această îngroşare rezultă prin: hialinizarea peretelui, îngroşarea membranei bazale, proliferarea celulelor endoteliale şi ale pericitelor, precum şi depunerea de mucopolizaharide PAS pozitive în peretele arteriolar.

d) **Leziuni pancreatice** ca: a) reducerea mărimii şi numărului insulelor Langerhans, sau, dimpotrivă, creşterea acestora aşa cum se constată la copiii diabetici sau în stadiile incipiente ale diabetului juvenil; b) scăderea numărului de granulaţii din celulele beta; c) prezenţa de vacuole glicogenice în celulele beta; d) hialinizarea insulelor; e) infiltrat limfocitar periinsular.

e) **Leziuni renale** ducând la insuficienţă renală.

Cele mai importante modificări renale sunt: glomeruloscleroza difuză, glomeruloscleroza nodulară, acumularea de glicogen şi pielonefrita. Leziunea patognomonică este glomeruloscleroza nodulară sau boala Kimmelstiel-Wilson caracterizată prin mase haline sferice sau ovoide, care înlocuiesc glomerulii. Acumulările de glicogen au loc, datorită hiperglicemiei şi glicozuriei, în celulele epiteliale din tubii contorţi proximali. Aceste celule cu citoplasmă clară şi nuclei bazali constituie leziunea Armanni-Ebstein.

f) **Leziuni oculare** dintre care cea mai importantă este situată în retină (retinopatia diabetică) ducând foarte frecvent la orbire. Leziunile din retină constau în: microanevrisme (mici dilatări) ale arteriolelor, edem şi hemoragii.

g) **Leziuni neurologice** caracterizate prin degenerescenţa mielinei şi modificări neuronale. Cel mai frecvent se găseşte neuropatia periferică afectând nervii senzitivi şi motori ai membrelor inferioare.

b) GLICOGENOZELE

Glicogenozele sunt afecţiuni genetice rezultând din unele defecte metabolice în sinteza şi catabolismul glicogenului. Cauza acestor boli rezultă într-o *deficienţă ereditară* a uneia dintre enzimele implicate în sinteza şi degradarea glicogenului, ceea ce duce la acumularea acestui produs în diferite ţesuturi şi organe.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru evidenţierea histochimică a glicogenului folosim metoda cu carmin Best (colorează glicogenul în roşu) şi tehnica PAS (periodic-acid-Schiff), asociată cu extracţia cu amilază (amilaza este fermentul care dizolvă glicogenul din secţiunile histologice). Se preferă fixatorii cu alcool (de ex. fixatorul Minea-Marinescu) care, spre deosebire de formol, nu dizolvă glicogenul din ţesuturi.

Dintre glicogenoze menţionăm următoarele tipuri:

BOALA VON GIERKE

Caracterizată prin deficienţa glucozo-6-fosfatazei, ceea ce duce la acumularea în exces a glicogenului, în special în rinichi şi ficat. Cel mai evident semn clinic este hepatomegalia. Microscopic găsim infiltrarea glicogenică masivă în: ficat, rinichi, muşchi, mucoasa digestivă şi sistemul nervos. Apare la copii în primii 2 ani de viaţă.

BOALA POMPE

Se caracterizează prin deficienţa alfa-glucozidazei, ceea ce duce la acumularea glicogenului în special în miocard (glicogenoză cardiacă). Afecţiunea se găseşte la copii. Clinic se caracterizează prin mărirea cordului şi apariţia rapidă a insuficienţei cardiace.

Pe lângă acumulările de glicogen cu caracter generalizat ca în glicogenoze, putem găsi o creştere a cantităţii de glicogen intracelular în numeroase situaţii, de exemplu: 1) în celulele degenerate din jurul focarelor de dezintegrare sau necroză celulară (infarcte, abcese). Leucocitele din lichidele purulente conţin mari cantităţi de glicogen (leucocite iodofile); 2) în unele celule tumorale, de exemplu în seminom, în carcinomul renal cu celule clare (hipernefrom), în tumorile paratiroidei şi în rabdomioblastom.

2. DISTROFIILE MUCOPOLIZAHARIDELOR

Distrofiile mucopolizaharidelor (mucopolizaharidoze) reprezintă afecţiuni genetice caracterizate prin acumularea de mucopolizaharide, datorită lipsei unor enzime specifice implicate în degradarea acestor substanţe. Printre cele mai frecvente mucopolizaharidoze menţionăm:

a) **SINDROMUL HURLER**

Caracterizat prin deficienţa alfa-L-iduronidazei şi acumulare de heparansulfat şi dermatan-sulfat. Clinic: cap mare, nas turtit, nările întoarse în sus, hepatosplenomegalie, deformaţii osoase, deficit mintal.

b) **SINDROMUL SANFILIPO**

Prezintă deficienţa a 3 enzime: sulfaminidază, alfa-N-acetilglucosaminidază şi alfa-glucosaminidază şi acumulare de heparansulfat. Clinic: deformaţii faciale ca în sindromul Hurler. Nu prezintă hepatosplenomegalie. Uşoară întârziere mintală.

c) **SINDROMUL MORQUIO**

Se caracterizează prin deficienţa N-acetilhexozaminidazei şi sulfatazei şi acumulare de keratansulfat şi condroitinsulfat. Clinic: nanism, gibozitate toracolombară, deformaţii faciale ca în sindromul Hurler, hipermotilitate articulară, inteligenţă normală.

Scanned with OKEN Scanner

D. PERTURBĂRI ALE METABOLISMULUI PURINELOR

GUTA

(De la gutta = picătură). La om, acidul uric reprezintă produsul final de eliminare al metabolismului purinic. Creşterea acidului uric, hiperuricemia, reprezintă trăsătura biochimică comună a unui grup de afecţiuni denumite gută. În acest grup deosebim: 1. guta primară idiopatică şi 2. guta secundară.

Guta primară, reprezentând 90 - 95% din cazuri, este o boală familială cu predominanţă masculină. Patogenia hiperuricemiei este neclară. Se atribuie un rol important modificării activităţii amidotransferazei, enzimă implicată în sinteza acidului uric.

Guta secundară reprezintă o complicaţie a unor boli, de ex. leucemii şi limfoame, caracterizate printr-un catabolism mărit al acizilor nucleici, mai ales după distrugeri celulare prin medicamente citotoxice antineoplazice, ceea ce duce la hiperuricemie.

Morfopatologie. Hiperuricemia determină precipitarea uraţilor în ţesuturi. Depozitele uratice se găsesc în special în cartilagiile articulare (genunchi, degete), în cartilagiul urechii, în tendoane şi ligamente. Uneori pot apare depozite uratice subcutanate sub forma unor noduli proeminenţi denumiţi *tofi gutoşi*.

Microscopic, tofusul gutos este format dintr-o masă nodulară centrală de aspect necrotic, bogată în lipide, în jurul căreia se dispun cristale de acid uric. În vecinătatea acestor cristale se găseşte o reacţie inflamatorie cronică marcată, cu macrofage, limfocite, fibroblaste şi foarte frecvente celule gigante de corp străin.

E. PERTURBĂRI ALE METABOLISMULUI PIGMENŢILOR

Pigmenţii sunt substanţe colorate, unii reprezentând constituenţi celulari normali (de ex. melanina), în timp ce alţii apar în condiţii patologice. Pigmenţii se divid în pigmenţi exogeni (din afara organismului) şi endogeni (sintetizaţi în interiorul organismului).

PIGMENŢII EXOGENI

Cel mai frecvent întâlnit pigment exogen este *praful de cărbune,* care se acumulează prin respiraţie în macrofagele pulmonare şi este apoi transportat prin limfatice în ganglionii limfatici, traheobronşici. Afecţiunea rezultată prin inhalarea prafului de cărbune este denumită *antracoză.*

Tatuajul este o formă de pigmentare cutanată localizată. Pigmenţii inoculaţi sunt fagocitaţi de macrofagele din derm unde persistă toată viaţa.

Sideroza reprezintă acumularea pulberilor de fier în pulmon.

Scanned with OKEN Scanner

PIGMENŢII ENDOGENI

a) **LIPOFUSCINA**

(De la lat. fuscus = brun) mai este denumită şi pigmentul brun de uzură. Apare în celule în curs de îmbătrânire, în malnutriţii cronice sau în cursul unor afecţiuni cronice. Cele mai frecvente localizări sunt în: miocard, ficat şi creier. Microscopic apare ca granulaţii fine gălbui-brune intracitoplasmatice.

b) **MELANINA**

(Melas = negru) reprezintă pigmentul normal al pielii. Fără melanină pielea nu ar rezista la radiaţiile ultraviolete din lumina soarelui. Melanina se găseşte în: melanocite (celule normale situate în joncţiunea dermo-epidermică), în bulbul pilos, în retină, în coroidă şi în unele celule din creier (locus niger).

Biosinteza melaninei are loc sub acţiunea tirozinazei care catalizează oxidarea tirozinei în dihidroxifenilalanină (DOPA) şi ulterior în melanină. Această reacţie denumită şi DOPA - reacţie este utilizată pentru evidenţierea melaninei. O altă metodă pentru vizualizarea melaninei o constituie impregnarea argentică. Melanina având proprietatea de a reduce sărurile de argint, ia o culoare negricioasă în contact cu aceste săruri (reacţia Masson).

Melanina poate prezenta două tipuri de tulburări: a) prin lipsă; b) prin exces.

a) Lipsa melaninei poate fi generalizată în *albinism* sau localizată *(vitiligo)*. Indivizii lipsiţi de melanină (albinotici) au părul foarte blond, ochii albaştri şi pielea albă. Sunt foarte vulnerabili la arsurile solare şi la cancerul pielii. Vitiligo apare sub formă de regiuni cutanate depigmentate de mărime variabilă.

b) Excesul de melanină se însoţeşte de hiperpigmentare şi se întâlneşte în: tumorile benigne ale melanocitelor (nevi) sau în cele maligne (melanocarcinoame) precum şi în boala Addison (produsă de insuficienţa corticosuprarenală).

c) **HEMOSIDERINA**

Reprezintă un pigment hemoglobinic, de culoare galben-brună, dispus în celule sub formă granulară. Hemosiderina (conţinând ioni ferici) este vizibilă la microscopul optic folosind reacţia Perls. În prezenţa hemosiderinei apare o culoare albăstrui intens (albastru de Prusia). Creşterea cantităţii de hemosiderină poartă denumirea de **hemosideroză**. Aceasta poate fi localizată şi generalizată.

1) Hemosideroza localizată apare în urma hemoragiilor intense, în staza prelungită în special în plămân şi splină, în infarctele hemoragice.

2) Hemosideroza generalizată se întâlneşte în următoarele condiţii: creşterea absorbţiei fierului din alimente; utilizarea defectuoasă a fierului; anemii hemolitice şi transfuzii. Microscopic, apare ca granule de pigment gălbui intracitoplasmatice. La microscopul electronic granulele sunt conţinute în fagozomi. În cazuri de supraîncărcare masivă a organismului cu fier apare afecţiunea denumită **hemocromatoză**.

Hemocromatoza reprezintă un grup de afecţiuni caracterizate prin asocierea între ciroza hepatică şi hemosideroza generalizată. Din acest grup

Scanned with OKEN Scanner

de afecţiuni fac parte: a) hemocromatoza familială; b) ciroza hepatică cu exces de fier; c) boli hepatice asociate cu anemii ca: talasemie, anemia cu hematii falciforme, sferocitoza; d) boli hepatice asociate cu transfuzii. Hemocromatoza poate fi: 1) familială sau primară şi 2) secundară.

1. *HEMOCROMATOZA FAMILIALĂ* are caracter ereditar şi se caracterizează prin: ciroză pigmentară (hemosiderotică), diabet şi pigmentare cutanată. Din cauza acestor asocieri, hemocromatoza familială poartă şi denumirea de *diabet bronzat.*

Patogenia hemocromatozei familiale este neclară. Au fost incriminate următoarele mecanisme: a) modificări ale secreţiei gastrice şi pancreatice ducând la creşterea absorbţiei de fier; b) modificări ale absorbţiei celulare a fierului; c) acumularea crescută a fierului în ficat şi alte ţesuturi; d) transportul anormal al fierului în plasmă permiţând trecerea în cantitate crescută a acestuia în celule.

Anatomopatologic, leizunile cele mai importante se găsesc în: ficat, pancreas, splină, ganglioni limfatici şi glande endocrine.

Ficatul prezintă noduli bruni de la câţiva mm la 1 cm, înconjuraţi de benzi de fibroză, realizând aspectul de ciroză pigmentară. Microscopic se găesc granulaţii gălbui-brune de hemosiderină în citoplasma celulelor hepatice şi aspectul caracteristic de ciroză. Pe lângă hemosiderină se pot observa şi depozite de lipofuscină.

Pancreasul este de culoare brună. Microscopic se observă granulaţii de hemosiderină în acinii pancreatici şi în insulele Langerhans la care se asociază şi o fibroză interstiţială.

Splina şi ganglionii limfatici prezintă granulaţii de hemosiderină. În numeroase glande endocrine (hipofiză, suprarenală, tiroidă) apar depozite de hemosiderină. La circa 50% din bolnavi se observă leziuni ale articulaţiilor metacarpofalangiene şi interfalangiene.

2. *HEMOCROMATOZA SECUNDARĂ* se găseşte după transfuzii, anemii hemolitice cronice, în unele ciroze hepatice, în bolile cronice pancreatice, în malnutriţii cronice. În toate aceste cazuri are loc o resorbţie crescută a fierului în intestin asociată cu leziuni hepatice.

d) **HEMATINA**

Este un pigment derivat din hemoglobină, cu compoziţia chimică incomplet precizată. Se întâlneşte după crizele hemolitice masive care pot apare post-transfuzional sau malarie. Datorită faptului că în acest pigment, fierul este înglobat într-un complex organic, hematina este negativă la reacţia Perls (cu albastru de Prusia).

e) **BILIRUBINA**

Reprezintă pigmentul normal din bilă. Derivă din hemoglobină dar nu conţine fier. Excesul de bilă determină apariţia icterului. Icterele pot apare prin trei mecanisme: a) hemoliză (icter hemolitic); b) leziuni ale celulelor hepatice (icter hepatocelular); c) blocarea căilor biliare (icter mecanic). Microscopic, bilirubina apare ca depozite amorfe, globulare, brun-verzui.

Scanned with OKEN Scanner

F. PERTURBĂRILE METABOLISMULUI SUBSTANŢELOR MINERALE

Dintre distrofiile minerale cea mai frecventă este tulburarea metabolismului calciului. Depunerea patologică de calciu în ţesuturi sau *calcificarea* poate apare sub două forme: a) calcificarea distrofică şi b) calcificarea metastatică.

a) **Calcificare distrofică** are loc în cadrul unei calcemii normale şi în absenţa tulburărilor metabolismului calciului. Se întâlneşte în ţesuturile moarte ca: zonele de necroză tisulară (de ex. în zonele de cazeificare din TBC cronică, aterom) şi în zonele centrale, anoxice, ale unor tumori (de ex. în leiomiom).

Macroscopic, depozitele de calciu apar de culoare albicioasă sau cenuşie de consistenţă dură. Microscopic se observă depozite amorfe, granulare, bazofile. Uneori, în focarele de calcificare apare ţesut osos. Depunerile progresive de straturi de calciu, sub formă de lamele suprapuse sunt denumite corpi psamomatoşi (din cauza asemănării cu boabele de nisip).

b) **Calcificarea metastatică** apare în cursul creşterii calciului seric (hipercalcemie) în ţesuturi vii. Cauzele care determină hipercalcemia şi deci calcificarea metastatică sunt multiple: hiperparatiroidismul (cel mai des, datorită unui adenom paratiroidian), hipervitaminoza D, hipertiroidismul, boala Addison, creşterea catabolismului osos datorită tumorilor osoase diseminate (mielom multiplu, metastaze osoase). Hipercalcemia se poate găsi de asemeni în insuficienţa renală cronică cu retenţie de fosfat şi apariţia litiazei renale. Calcificările metastatice se găsesc în special în rinichi, plămâni şi mucoasa gastrică.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IV

INFLAMAŢIA

"Inflamaţia reprezintă una dintre modalităţile de reacţie şi apărare ale organismului faţă de acţiunea agresivă a unor agenţi de mediu" (I. Moraru în Anatomie Patologică vol. I, 1980, p. 124). Datorită inflamaţiei, organismul uman poate limita leziunile şi reface defectele. Răspunsul inflamator este constituit din două faze care se întrepătrund, formând un proces continuu: inflamaţia şi reparaţia. Prin inflamaţie, agenţii cauzali şi celulele lezate sunt distruşi, diluaţi sau încarceraţi. Procesul inflamator determină apariţia unor fenomene care duc în final la vindecarea şi reconstrucţia ţesuturilor lezate.

Cauzele inflamaţiei sunt extrem de numeroase: 1) organisme vii (microbi, virusuri, ciuperci, protozoare, paraziţi); 2) alergene; 3) agenţi fizici (temperatură, energia radiantă, factori mecanici); 4) agenţi chimici (acizi, baze, toxine); 5) corpi străini (endogeni sau exogeni).

În general, caracterele fundamentale ale inflamaţiei sunt asemănătoare, indiferent de cauză şi de localizarea în organism.

A. CARACTERELE MORFOLOGICE FUNDAMENTALE ALE INFLAMAŢIEI

1. În urma alteraţiilor tisulare se instalează o *dilataţie* a arteriolelor, capilarelor şi venulelor, având drept consecinţă o circulaţie mai rapidă a sângelui (hiperemie activă).

2. Concomitent are loc o creştere a *permeabilităţii* capilarelor şi venulelor, datorită leziunilor pereţilor acestor vase. Prin pereţii vasculari alteraţi trece plasma sanguină bogată în proteine (albumine, globuline, fibrinogen) în ţsuturile din jur. Acest fenomen poartă denumirea de *exsudare,* iar lichidul bogat în proteine care a trecut prin peretele vascular se numeşte *exsudat.*

3. Dilatarea vaselor terminale determină treptat o *încetinire* a circulaţiei sanguine până la stagnare completă (sau stază).

4. În capilare, eritrocitele sunt relativ mai numeroase şi se aglomerează sub formă de fişicuri. Leucocitele polimorfonucleare apar de asemeni mai numeroase şi se dispun la periferia curentului sanguin, alipite de endoteliu. Acest fenomen este denumit *marginaţie leucocitară.*

5. Leucocitele sanguine trec prin peretele capilar şi venos: la început trec leucocite polimorfonucleare (neutrofile, eozinofile, bazofile), după care urmează monocitele şi limfocitele. Acest fenomen reprezintă *migrarea leucocitară* (sau *diapedeza).*

Scanned with OKEN Scanner

Acumularea extravasculară de leucocite şi de histiocite locale constituie *infiltratul* inflamator. Leucocitele migrate perivascular se deplasează prin mişcări ameboide spre regiunile lezate *(chemotaxie),* înglobează microbii şi resturile celulare în interiorul citoplasmei şi îi distrug *(fagocitoză).*

6. Din această fază, inflamaţia poate retroceda sau, dimpotrivă, progresa. În cazul retrocedării, exsudatul şi celulele inflamatorii sunt resorbite.

În cazul inflamaţiilor uşoare, fără leziuni tisulare grave este posibilă vindecarea cu revenirea completă la normal *(restitutio ad integrum).*

7. Dacă inflamaţia progresează datorită acţiunii prelungite a agentului cauzal care determină leziuni locale întinse, se observă o înmulţire a macrofagelor, fibroblastelor şi fibrocitelor, concomitent cu o neoformare de fibre conjunctive. Totodată, se constată o înmugurire a capilarelor. Această reacţie tisulară este denumită proliferare. Ţesutul bogat în vase şi în celule inflamatorii este denumit *ţesut de granulaţie.*

8. În cazul când acţiunile agenţilor inflamatori încetează *după* ce s-a constituit ţesutul de granulaţie, se constată dispariţia celulelor inflamatorii şi retrocedarea neocapilarelor. Fibrele de colagen neoformate nu se modifică. Ţesutul conjunctiv neoformat persistă nemodificat. Ţesutul conjunctiv bogat în fibre dar cu vase şi celule puţine este denumit *cicatrice.*

Reacţiile vasculare şi perturbările permeabilităţii (exsudarea) încep adesea concomitent dar evoluează cu viteză variabilă. Reacţiile vasculare, exsudarea şi migrarea leucocitelor reprezintă elementele fundamentale ale *inflamaţiei acute.* Ele pot apare şi în etapele tardive (cronice) ale inflamaţii, cu o intensitate diminuată - şi anume în *inflamaţiile cronice neproliferative.* Primele manifestări proliferative pot apare odată cu reacţiile vasculare şi exsudarea, dar devin manifeste mai târziu, caracterizând *inflamaţia cronică proliferativă.*

Manifestările morfologice ale reacţiei inflamatorii explică aspectele clinice ale inflamaţiei acute, descrise de Celsus şi Galen: *calor* (căldură) şi *rubor* (roşeaţa sau eritemul) se datorează hiperemiei, *tumor* (tumefacţia) se explică prin creşterea masei de sânge, acumularea de celule şi lichid în ţesuturi. *Dolor* (durerea) este consecinţa presiunii exercitate de exsudat pe terminaţiile nervoase precum şi a leziunilor produse pe filetele nervoase prin acţiunea agenţilor inflamatori (în special toxine bacteriene) ca şi prin efectul de acidifiere al ţesuturilor datorită prezenţei exsudatului. *Functio laesa* (alterările funcţionale) se constată în special în aparatul locomotor, datorită leziunilor fibrelor nervoase în teritoriul inflamat. Diminuarea funcţionalităţii organelor parenchimatoase apare datorită perturbărilor metabolice (cataboliţi proteici şi toxine bacteriene).

I. DURATA PROCESULUI INFLAMATOR ACUT.

Pe material experimental în evoluţia inflamaţiei se disting două etape:

1. Faza precoce, apare la 3 - 5 minute de la debut şi se caracterizează prin dilatarea vaselor şi creşterea permeabilităţii, cu apariţia exsudatului. Această fază atinge maximul în 5 - 10 minute, după care intensitatea acestor fenomene diminuă.

Scanned with OKEN Scanner

2. Faza a 2-a (tardivă) a inflamaţiei începe la 30 minute până la 2 ore, atinge maximul la 3 - 4 ore şi diminuă treptat în 6 - 8 ore. În această fază capilarele şi venulele apar dilatate şi pline cu hematii, permeabilitatea şi migrarea leucocitelor apar crescute. Această evoluţie diferă însă în funcţie de intensitatea procesului inflamator. În leziuni inflamatorii grave fazele se întrepătrund în timp ce în cazurile foarte uşoare apare numai prima fază.

II. MEDIATORII CHIMICI

Agenţii care produc inflamaţia nu acţionează direct, ci prin intermediul unor substanţe denumite mediatori chimici, care au originea în plasmă, celule şi ţesuturi. Dintre mediatorii chimici fac parte următoarele substanţe:

1. **Aminele vasoactive:** histamina şi serotonina (5-hidroxitriptamina). Histamina este produsă prin acţiunea catalitică a histidin-decarboxilazei şi este stocată în granulaţiile mastocitelor şi ale granulocitelor bazofile precum şi în plachete. Eliberarea histaminei din mastocite şi bazofile are loc prin degranulare.

2. **Proteazele plasmatice** sunt reprezentate de trei sisteme: a) sistemul kininelor (bradikinina şi kalikreina); b) sistemul complementului (C3a, C5a, C5b-9); c) sistemul de coagulare format din proteine plasmatice activate de factorul Hageman.

3. **Metaboliţii acidului arahidonic**: tromboxanul A2, acidul hidroperoxylicosaetetraenoic, endoperoxizii, leucotrienele şi prostaglandinele produc: vasconstricţie sau vasodilataţie, creşterea permeabilităţii vasculare şi chemotaxie.

4. **Constituenţii lizozomali** care intervin în inflamaţie conţinuţi în neutrofile şi monocite.

5. **Radicalii liberi derivaţi din oxigen**: H_2O_2 produsă în fagolizozomi în prezenţa mieloperoxidazei din neutrofile şi a Cl^- este transformată în HOCl cu acţiune antimicrobiană puternică.

6. **Factorul de activare plachetară** determină, pe lângă agregarea plachetară şi eliberarea de histamină şi alte acţiuni: vasodilataţie, creşterea permeabilităţii venulelor, chemotaxie, aderenţa leucocitelor la endoteliu, stimularea sintezei prostaglandinelor şi a leucotrienelor.

7. **Citokinele** sunt polipeptide produse de numeroase celule: interleukina-1 şi factorul necrozei tumorale care acţionează asupra endoteliului prin: stimularea aderenţei leucocitelor, monocitelor şi limfocitelor la endoteliu, inducerea sintezei şi a eliberării PGI_2 (vasodilatator şi inhibitor al agregării plachetare), stimularea sintezei factorului de activare plachetară.

B. CELULELE EXSUDATULUI INFLAMATOR

Dintre celulele exsudatului inflamator fac parte: leucocitele (polimorfonucleare, monocite, limfocite şi plasmocite) şi celulele mezenchimale locale (histiocite, fibroblaste, endotelii capilare). Aceste tipuri celulare îndeplinesc sarcini bine definite în cursul reacţiei inflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

C. MIGRAREA LEUCOCITELOR DIN VASE ŞI DEPLASAREA LOR ÎN ŢESUTURI

În cursul procesului inflamator migrarea leucocitelor este cu atât mai marcată, cu cât sunt mai accentuate leziunile tisulare. Fenomenul de migrare leucocitară şi acumularea acestor celule în ţesuturile inflamate reprezintă un mecanism important de apărare având ca efect distrugerea agentului nociv şi îndepărtarea resturilor de celule alterate.

În drumul pe care-l străbat leucocitele din lumenul vascular în focarul de infecţie există trei etape: marginaţia, migrarea şi chemotaxia.

1. MARGINAŢIA LEUCOCITARĂ

Constă în dispunerea leucocitelor la periferia curentului sanguin şi alipirea lor la endoteliul vascular. Marginaţia este favorizată de încetinirea circulaţiei în venule şi capilare, de agregarea eritrocitelor şi de aderenţa leucocitelor la suprafaţa endoteliului. În fenomenul de marginaţie leucocitară un rol important îl au mediatorii chimici precum şi modificările electrochimice şi chimice ale suprafeţelor celulare. În condiţii normale, leucocitele, eritrocitele şi celulele endoteliale prezintă o încărcătură electrică negativă, ceea ce duce la respingerea lor reciprocă. În inflamaţie această proprietate se pierde, datorită modificărilor ionilor de calciu. Leucocitele posedă la suprafaţă grupări carboxil prin intermediul cărora se stabilesc punţi de calciu între leucocite şi suprafaţa endotelială, favorizându-se astfel adezivitatea leucocitară.

2. MIGRAREA LEUCOCITELOR

Reprezintă procesul prin care aceste celule trec din vasele sanguine în spaţiul perivascular. Leucocitele emit pseudopode în joncţiunile dintre celulele endoteliale şi apoi traversează membrana bazală trecând în spaţiul extravascular. Migrarea leucocitelor reprezintă un proces activ şi *nu* o eliminare pasivă datorită presiunii hidrostatice sanguine. Se consideră că toate leucocitele (neutrofilele, eozinofilele, bazofilele, monocitele şi limfocitele) folosesc acelaşi mecanism de migrare printre joncţiunile interendoteliale.

Tipul celular prezent în răspunsul inflamator variază în funcţie de etapa inflamaţiei şi de natura stimulului inflamator. Astfel, neutrofilele predomină în primele 6 - 24 ore, fiind înlocuite de monocite în următoarele 24 - 48 de ore. De la această regulă există excepţii. Astfel în infecţiile cu pseudomonas, neutrofilele persistă 2 - 4 zile, în viroze primele celule inflamatorii sunt limfocitele, iar în unele reacţii de hipersensibilitate predomină eozinofilele.

3. CHEMOTAXIA

Reprezintă migrarea unidirecţională a leucocitelor către focarul inflamator orientată în sensul unui gradient chimic. Cele mai importante substanţe chemotactice (chemotoxine) pentru neutrofile sunt: produsele bacteriene, componenţii sistemului complementului, produsele căii lipoxigenazei metabolismului acidului arahidonic.

Rolul chemotaxiei rezultă din observaţia afecţiunilor în care sunt prezente perturbări ale migrării leucocitelor şi chemotaxiei. Aceste perturbări rezultă prin: a) leziuni intrinseci ale leucocitelor (în diabetul zaharat, sindromul Chediak-Higashi, defecte genetice ale leucocitelor); b) anomalii genetice sau dobândite ale factorilor chemotactici; c) factori circulanţi acţionând direct asupra leucocitelor sau factorilor chemotactici.

Scanned with OKEN Scanner

D. TIPURI DE INFLAMAŢII

Inflamaţiile pot fi clasificate după mai multe criterii:

1. Criteriul etiologic care împarte inflamaţiile în: a) nespecifice şi b) specifice.

Inflamaţiile nespecifice cuprind leziunile inflamatorii de tip exsudativ produse în general de bacterii piogene, au evoluţie acută iar modificările morfologice nu sunt caracteristice pentru un anumit agent etiologic.

Inflamaţiile specifice, în care leziunile morfologice sunt caracteristice pentru anumiţi agenţi etiologici evoluează cronic. Tabloul histopatoloic este constituit din celulele care fac parte din răspunsul imun. Dintre inflamaţiile specifice menţionăm: TBC, sifilisul, lepra, etc.

2. Criteriul de clasificare după evoluţia în timp, după care inflamaţiile se clasifică în: acute, subacute şi cronice.

Inflamaţiile acute prezintă un infiltrat în special exsudativ cu celule fagocitare şi evoluează rapid.

Inflamaţiile subacute prezintă o evoluţie mai lungă, iar exsudatul inflamator cuprinde polinucleare, macrofage, limfocite.

Inflamaţia cronică este caracterizată prin: necroze, proliferare vasculo-conjunctivă, infiltrat limfoplasmocitar şi macrofagic şi evoluţie îndelungată.

3. Criteriul de clasificare morfologică după care inflamaţiile sunt: exsudative, alterative şi proliferative. În realitate, există etape de trecere între aceste trei forme, cu predominanţa uneia din ele.

I. INFLAMAŢIILE EXSUDATIVE

Exsudatul din inflamaţiile exsudative variază în privinţa calităţii lichidului, a cantităţii de proteine şi a conţinutului celular. Se cunosc mai multe tipuri de inflamaţii exsudative:

1. INFLAMAŢIA SEROASĂ

Este caracterizată printr-un exsudat sărac în proteine care provine din serul sanguin sau din secreţia celulelor mezoteliale. Se poate întâlni în cavităţile naturale ale organismului (pleurală, pericardică, peritoneală, articulară), pe mucoase sau sub formă de bule pe tegumente, după arsuri sau în urticarie.

Microscopic, exsudatul seros apare ca un lichid galben citrin. Conţine săruri şi proteine în cantitate redusă şi rare elemente celulare (polinucleare, macrofage şi celule de înveliş ale seroaselor). Inflamaţia seroasă din ţesutul conjunctiv apare după înţepături de insecte şi sub acţiunea unor substanţe toxice.

Exsudatul seros reprezintă de obicei stadiul de debut al majorităţii inflamaţiilor sau apare ca edem inflamator în jurul focarelor inflamatorii de alt tip.

2. INFLAMAŢIA FIBRINOASĂ

Conţine cantităţi variabile de lichid şi fibrină. Exsudatul fibrinos apare cel mai des pe suprafaţa mucoaselor sub forma unor depozite aderente, cenuşiu-gălbui, denumite *pseudomembrane* (pentru a le deosebi de adevăratele membrane, ca timpanul). Pseudomembrana este formată dintr-o reţea densă de filamente de fibrină în ochiurile căreia sunt înglobate celule.

Scanned with OKEN Scanner

Inflamaţia pseudomembranoasă difterică se caracterizează prin formarea unei pseudomembrane constituită din fibrină precipitată, epitelii necrotice şi leucocite alterate. Acest tip de inflamaţie se întâlneşte pe suprafaţa mucoaselor, în special în faringe, laringe, căile respiratorii şi tubul digestiv. Apariţia pseudomembranelor rezultă prin acţiunea unor toxine necrozante, de exemplu toxina difterică. Pseudomembrana este strâns aderentă la mucoasa subjacentă. Îndepărtarea pseudomembranei care se face cu greutate, determină leziuni vasculare, ceea ce duce la apariţia unui fond hemoragic murdar, cu ulceraţii sângerânde ale mucoasei. Inflamaţia pseudomembranoasă este produsă în special de bacilul difteric dar poate apare şi după infecţii cu streptococ, bacilul dizenteric sau după arsuri.

În cazul inflamaţiei fibrinoase cu localizare pe seroase se observă depozite de fibrină sub formă de filamente sau ghirlande, dedesubtul cărora mezoteliul este lezat sau dispărut. Exsudatul fibrinos poate fi lezat prin acţiunea enzimelor eliberate de neutrofile şi macrofage şi apoi resorbit. În cazul când liza şi resorbţia nu au loc, fibrina nelizată reprezintă un stimul puternic pentru proliferarea fibroblastelor şi a vaselor sanguine. Înlocuirea exsudatului fibrinos printr-un ţesut conjunctiv bogat în vase (sau ţesut de granulaţie) poartă denumirea de *organizare*. Ţesutul de granulaţie se poate transforma în ţesut cicatriceal cu obliterarea cavităţilor (pleură, pericard, peritoneu) şi formarea de aderenţe cu perturbări ale funcţiei organelor subjacente (plămân, cord).

3. INFLAMAŢIA PURULENTĂ

Este constiuită din celule alterate, care formează o masă celulară denumită puroi. Leucocitele din puroi prezintă procese de degenerescenţă grasă, iar nucleul este treptat distrus. Aceste leucocite poartă denumirea de globule de puroi. Datorită conţinutului bogat în substanţe grase, puroiul ia aspectul şi culoarea unei grăsimi emulsionate, apărând vâscos, de culoare gălbuie sau galben-verzuie. Prin amestec cu serozitate sau fibrină consistenţa diminuă, transformându-se în *exsudat sero-purulent* sau *fibrino-purulent*.

Aglomerarea puroiului într-un spaţiu apărut prin distrugerea ţesuturilor datorită enzimelor proteolitice eliberate de leucocitele polimorfonucleare formează *abcesul*. La periferia abcesului apare un ţesut de granulaţie care-l separă de ţesutul din jur şi care poartă denumirea de *membrană piogenă*. Membrana piogenă protejează ţesuturile învecinate de extinderea abcesului.

Extinderea inflamaţiei purulente datorită distrugerii tisulare prin elaborarea de enzime litice bacteriene, fără nici o tendinţă de încapsulare constituie *flegmonul*. Exemple: flegmonul pararenal (prin extindere în grăsimea pararenală - Gerota), colecistita, apendicita flegmonoasă, flegmon mediastinal, flegmonul părţilor moi.

Acumularea puroiului într-o cavitate preexistentă, de exemplu pleura, este denumită *empiem*. Exemple: empiem pleural (piotorax), empiem pericardic (piopericard), empidemul colecistului (piocolecist), empiemul trompei uterine, (piosalpinx) empiemul articulaţiilor (piartros).

Inflamaţia purulentă este produsă de stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi, etc, încât aceşti microbi sunt denumiţi coci piogeni.

Scanned with OKEN Scanner

Puroiul poate apare şi în absenţa microbilor prin acţiunea unor substanţe chimice ca: terebentina, sublimatul sau clorura de zinc sau datorită necrozei ţesuturilor organice (de exemplu ţesutul muscular distrus). Această inflamaţie este denumită inflamaţie purulentă aseptică şi are o extindere mai redusă.

Evoluţia exsudatului purulent este în funcţie de localizare şi de gravitatea inflamaţiei. Următoarele modalităţi de evoluţie sunt posibile: a) eliminare spontană prin fistulizare; b) eliminare prin incizie chirurgicală; c) resorbţie prin macrofage şi vindecare cu sau fără cicatrice; d) persistenţa unui lichid steril cu transformare chistică reziduală şi calcificare.

4. **INFLAMAŢIA HEMORAGICĂ**

Se caracterizează prin prezenţa de hematii la exsudatul seros, fibrinos sau purulent. Exsudatul hemoragic este produs prin leziuni vasculare grave, încât eritrocitele pot pătrunde în exsudat. Inflamaţia hemoragică poate fi produsă de bacteria cărbunoasă, ricketsii, virusuri (gripă, variolă), leziuni alergice-hiperergce (nefrita focală din endocardita lentă), substanţe toxice (uremia). În inflamaţia hemoragică a seroaselor trebuie să suspectăm totdeauna tuberculoza sau cancerul.

5. **INFLAMAŢIA PUTRIDĂ**

Apare prin pătrunderea în exsudat a microbilor de putrefacţie. Exsudatul putrid are un miros respingător şi culoare cenuşiu-verzui murdară datorită prezenţei de hidrogen sulfurat care transformă hemoglobina în sulfhemoglobină sau verdoglobină. Bacteriile gangrenei gazoase produc o inflamaţie caracterizată prin bule de gaz în ţesuturi.

II. INFLAMAŢIILE ALTERATIVE

Inflamaţiile alterative se caracterizează prin predominanţa leziunilor alterative tisulare. Din această categorie face parte inflamaţia catarală care se întâlneşte la nivelul mucoaselor şi se traduc prin leziuni alterative şi moartea celulelor epiteliale însoţite de un exsudat seros abundent. Cu timpul, datorită alterării celulelor epiteliale şi polimorfonuclearelor, secreţia devine mai vâscoasă, transformându-se într-un exsudat mucopurulent sau purulent.

Tot în grupul inflamaţiilor alterative sunt incluse şi alte inflamaţii ale diferitelor organe, în care găsim modificări celulare alterative ca: unele forme de hepatită şi de nefrită, precum şi miocardita difterică. Mai fac parte dintre inflamaţiile alterative, inflamaţiile necrotizante, ulceroasă şi gangrenoasă.

Inflamaţiile necrotizantă şi ulcerativă apar în: dizenteria bacteriană şi amebiană, intoxicaţia cu mercur, ulcerul gastroduodenal, angina Plaute-Vincent. Inflamaţia gangrenoasă este urmarea acţiunii bacteriilor de putrefacţie.

III. INFLAMAŢIILE PROLIFERATIVE

Inflamaţiile proliferative (sau productiv-proliferative) reprezintă prototipul inflamaţiei cronice. Se caracterizează printr-o neoformare tisulară în care

rolul cel mai important îl au vasele mici şi ţesutul conjunctiv înconjurător. Vasele formează la început muguri solizi care treptat se tumefiază şi se umplu cu sânge, în continuitate cu vasele tisulare locale. Datorită bogăţiei în vase, zona de inflamaţie proliferativă are o culoare roşie şi un aspect granular. Microscopic se constată numeroase vase capilare precum şi un bogat infiltrat inflamator cronic format din limfocite, plasmocite, monocite, fibroblaste şi fibrocite. Totodată se observă fibre de reticulină, fibre conjunctive şi fibre elastice. Acest ţesut bogat în capilare cu un infiltrat inflamator cronic este denumit *ţesut de granulaţie*. Prezenţa vaselor dă ţesutului de granulaţie aspectul macroscopic granular caracteristic.

Unele forme de inflamaţie cronică se caracterizează prin formarea unui ţesut de granulaţie abundent denumit *granulom inflamator* (sau ţesut inflamator granulomatos).

În unele forme de granuloame apar, sub influenţa anumitor factori cauzali, două tipuri celulare: celulele epiteloide şi celulele gigante.

Celulele epiteloide, denumite astfel din cauza asemănării cu celulele epiteliale, provin din macrofage. Au o citoplasmă abundentă, nucleu mărit, slab colorat, vezicular.

Celulele gigante derivă tot din macrofage, au o talie mare şi nuclei numeroşi (de ex. celulele gigante Langhans, celulele gigante de corp străin, etc.)

La periferia granulomului se găsesc leucocite mononucleare, limfocite frecvente şi plasmocite. Granuloamele mai vechi prezintă la periferie un ţesut colagen bogat în fibrile. Granuloamele pot apare în diferite inflamaţii cronice, în reacţiile de corp străin precum şi în numeroase procese inflamatorii unde constituie reacţii tisulare specifice (de exemplu TBC, lues, reumatism etc).

Inflamaţiile proliferative se pot clasifica după Moraru şi Hălălău în: 1. Inflamaţii proliferative nespecifice; 2. Inflamaţii granulomatoase cu specificitate discutabilă (într-un anumit context clinic şi paraclinic); 3. Inflamaţii granulomatoase de corp străin; 4. Inflamaţii granulomatoase specifice.

1. INFLAMAŢII PROLIFERATIVE NESPECIFICE

Microscopic, aceste inflamaţii se caracterizează prin: 1. infiltrare cu celule mononucleare, în special macrofage, precum şi limfocite şi plasmocite; 2. proliferarea fibroblastelor şi a vaselor mici. Proliferarea fibroblastelor duce la creşterea depunerii de colagen având ca rezultat final apariţia cicatricilor. Procesul proliferativ poate coexista cu aspecte alterative şi exsudative. Evoluţia inflamaţiilor proliferative nespecifice este totdeauna cronică. Din acest grup de inflamaţii fac parte: nefritele interstiţiale nespecifice, miocarditele interstiţiale nespecifice, hepatitele cronice, etc, care vor fi descrise la capitolele de patologie specială.

2. INFLAMAŢII GRANULOMATOASE CU SPECIFICITATE PARŢIALĂ (ÎNTR-UN ANUMIT CONTEXT CLINIC ŞI PARACLINIC)

Tabloul microscopic din aceste inflamaţii este de tip granulomatos, putând sugera uneori etiologia, dar fără a permite un diagnostic de certitudine. În

Scanned with OKEN Scanner

vederea stabilirii cauzelor acestor inflamaţii sunt necesare coroborarea aspectelor morfopatologice cu datele clinice şi de laborator (examene bacteriologice, serologice etc). Din acest grup de inflamaţii fac parte: a) granuloamele din bolile infecţioase; b) inflamaţiile virotice; c) inflamaţiile produse de chlamidii; d) granuloamele din bolile de colagen şi e) granuloamele de cauză necunoscută.

a) **GRANULOAMELE DIN BOLILE INFECŢIOASE**

Febra tifoidă este o boală produsă de Salmonella typhosa, având o durată de circa 4 săptămâni. Manifestările locale se găsesc în plăcile Peyer din ileon, în foliculii limfatici din mucoasa cecului, în ganglionii mezenterici precum şi în sistemul macrofagic din splină şi ficat.

Microscopic, leziunea caracteristică este *granulomul tific* format din macrofage, cu o morfologie relativ caracteristică: celule mari, cu nucleu excentric şi citoplasmă slab acidofilă, conţinând resturi de nuclei şi de eritrocite fagocitate. Aceste macrofage sunt denumite celule tifice sau celule Rindfleisch. Se mai găsesc de asemenea limfocite şi plasmocite.

Tifosul exantematic este produs de Rickettsia Prowazeki care determină apariţia *granulomului tifoexantematic* prin: endotelită proliferativă şi infiltrat limfohistiocitar perivascular. Granulomul tifoexantematic este răspândit în piele, mucoase, miocard şi sistem nervos.

Bruceloza reprezintă o zoonoză determinată de bacili din grupul Brucella, caracterizată prin invazia sistemului macrofagic. Microscopic, granulomul brucellos este constituit din macrofage, înconjurate de monocite şi fibroblaste. În centru se găseşte necroză. Adesea sunt prezente celule gigante.

Tularemia este produsă de Pasteurella tularensis. Microscopic se caracterizează prin necroză supurativă conţinând uneori şi celule gigante delimitate de o reacţie granulomatoasă cu macrofage.

b) **INFLAMAŢII DE ORIGINĂ VIROTICĂ**

În general infecţiile virotice determină infiltrate inflamatorii cu limfocite şi macrofage. Adesea, această reacţie este situată în interstiţii. Infecţiile virotice pot determina şi alte reacţii celulare ca:

1. Distrugerea rapidă a celulelor (efecte citopatice şi citolitice), de exemplu virusurile varicelei, variolei, poliomielitei şi febrei galbene.

2. Formarea de celule gigante multinucleate este caracteristică pentru virusul rujeolei. Celulele gigante pot apare în ţesutul limfoid sau în pulmon (pneumonie rujeolică cu celule gigante).

3. Proliferarea celulară este prezentă în tumorile virale la animale. La om, proliferarea celulară apare în molluscum contagiosum (poxvirus) şi veruca virală (papovavirus). Unele virusuri, de exemplu virusul herpesului simplu, determină simultan proliferarea şi moartea celulară.

4. Formarea de incluzii. Unele infecţii virotice se caracterizează prin formarea de incluzii sferice, eozinofile, până la mărimea unui eritrocit. Aceste incluzii pot fi găsite în nucleu, adesea înconjurate de o zonă clară sau în citoplasmă. Incluziile reprezintă sediul sintezei acizilor nucleici virali sau a proteinelor. În unele cazuri, de exemplu în molluscum contagiosum incluziile reprezintă mase de virioni. Incluziile virale pot contribui esenţial la stabilirea

Scanned with OKEN Scanner

diagnosticului, de exemplu, corpii Babeş-Negri din citoplasmă, în cursul turbării.

c) **INFLAMAŢII PRODUSE DE CHLAMIDII**

Clamidiile reprezintă un mic grup de microorganisme gramnegative, paraziţi obligatorii intracelulari, situaţi între bacterii şi virusuri. În prezent se consideră că sunt mai apropiate de bacterii, fiind sensibile la antibiotice. Dintre infecţiile produse de chlamidii menţionăm: trahomul, uretritele, limfogranulomatoza inghinală benignă şi psittacoza.

Trahomul este o inflamaţie cronică a conjunctivei oculare şi corneei, urmată de cicatrice corneană şi orbire.

Uretritele cu chlamidii reprezintă circa 40% din cazurile de infecţii negonococice.

Limfogranulomatoza inghinală benignă se transmite prin contact sexual producând o infecţie genitală cu afectarea pielii şi a ganglionilor limfatici regionali.

Adenopatia se caracterizează prin mărirea de volum a ganglionilor, supuraţie şi eliminarea puroiului prin orificii numeroase.

Microscopic, se observă o necroză centrală cu granulocite alterate delimitată de o reacţie granulomatoasă cu celule reticulo-endoteliale, fibroblaşti, macrofage (epitelioide), celule gigante de tip Langhans, limfocite, plasmocite şi numeroase vase dilatate, cu endoteliul proliferat. Treptat se ajunge la fibroză şi cicatrici marcate.

Psitacoza se manifestă în special prin leziuni de pneumonită care evoluează de la forme uşoare la aspecte fulminante. Microscopic, se constată un infiltrat interstiţial, interalveolar cu histiocite şi plasmocite.

d) **GRANULOAMELE DIN BOLILE DE COLAGEN**

Inflamaţia granulomatoasă din reumatismul cardioarticular (nodulul Aschoff) precum şi din diverse arterite granulomatoase vor fi descrise în capitolul de patologie cardiovasculară.

e) **GRANULOAMELE DE CAUZĂ NECUNOSCUTĂ**

Din această categorie fac parte: sarcoidoza, boala ghearelor de pisică şi boala legionarilor.

Sarcoidoza prezintă la examenul microscopic granulomul necazeificat, constituit din celule epitelioide şi celule gigante de tip Langhans. La periferie se observă fibroză care poate înlocui treptat granulomul, rezultând o cicatrice. Alte aspecte microscopice întâlnite în sarcoidoză sunt: concreţiunile laminate calcaroproteice *(corpii Schaumann)* şi incluziile stelate denumite *corpi asteroizi,* pe care le găsim în celulele Langhans.

Boala ghearelor de pisică este o infecţie benignă caracterizată printr-o limfadenită regională consecutivă zgârieturilor de pisică. Agentul cauzal pare a fi o chlamidie sau un bacil. Microscopic, se observă aspecte granulomatoase. Zona centrală este ocupată de un abces rotund sau ovoid conţinând material necrotic. La periferie se găseşte un brâu de celule reticuloendoteliale, fibroblaşti, limfocite, plasmocite şi celule gigante. Diagnosticul diferenţial se face cu: lifogranulomatoza benignă, tularemia, sarcoidoza şi TBC.

Boala legionarilor este produsă de un bacil greu identificabil, gram negativ, ne-acidorezistent, denumit Legionella pneumophilla. Afecţiunea a

Scanned with OKEN Scanner

apărut ca o epidemie de pneumonie la o consfătuire a Legiunii Americane la Philadelphia, în 1976. Leziunea pulmonară se caracterizează prin infiltrate inflamatorii interstiţiale sau difuze, formate din neutrofile şi macrofage.

3. INFLAMAŢII GRANULOMATOASE DE CORP STRĂIN

Reprezintă un proces inflamator cronic de obicei localizat nodular, caracterizat prin prezenţa celulelor gigante situate în jurul corpului străin (de aici denumirea de celule gigante de corp străin). Acestea reprezintă elemente celulare mari, de 40 - 50 microni, cu nuclei foarte numeroşi, dispuşi la periferie sau în centrul celulei. Pe lângă celulele gigante, se găsesc totdeauna fibroblaste şi histiocite. La periferia granulomului se constată limfocite şi plasmocite.

Corpii străini care produc granulomul pot fi *exogeni* (materiale de sutură, pudră de talc, substanţe uleioase infectate, pulberi anorganice sau organice inhalate etc) sau *endogeni* (colesterol, uraţi, cheratină).

4. INFLAMAŢII GRANULOMATOASE SPECIFICE

a) TUBERCULOZA

Tuberculoza reprezintă prototipul inflamaţiei specifice. Agentul cauzal al TBC a fost descoperit de Robert Koch. Este un bacil acido-alcoolo-rezistent, care conţine lipide, proteine şi polizaharide. Componenţa lipidică determină reacţia tisulară tuberculoasă, în special activarea histiocitelor şi monocitelor cu transformarea lor în celule epitelioide şi celule gigante precum şi apariţia cazeificării. Proteinele bacilului TBC au proprietăţi antigenice şi determină apariţia a numeroşi anticorpi. Cea mai importantă proteină este tuberculina folosită în diagnostic (Reacţia la tuberculină). Polizaharidele au de asemeni caracter antigenic.

Patogeni pentru om sunt în special tipul de B.K. uman şi B.K. bovin. Tipul uman determină apariţia TBC pulmonare; tipul bovin produce TBC cu localizare intestinală şi în ganglionii limfatici mezenterici.

Morfopatologia inflamaţiei TBC

I. *ASPECTE MICROSCOPICE*

1. *Forma exsudativă*

Pătrunderea pentru prima dată a B.K. în organism determină apariţia la locul de intrare a unui exsudat fibrinoleucocitar - la început - nespecific, conţinând bacilii tuberculoşi. După apariţia modificărilor alergice în organismul gazdă şi cu prezenţa în continuare a B.K exsudatul se poate necroza, luând aspectul *necrozei de cazeificare*. În interiorul zonei de cazeificare pot persista unele structuri ale ţesutului lezat, de exemplu, fibrele elastice.

În condiţii de apărare deficitară ale organismului, zonele exsudativ-cazeoase se extind, fără a fi însoţite de o reacţie celulară importantă.

După imunizare, reacţia de apărare a organismului limitează necroza de cazeificare datorită apariţiei unui ţesut de granulaţie specific.

2. *Forma productiv-proliferativă*

Se caracterizează prin apariţia *foliculului TBC,* care, alături de necroza de cazeificare, reprezintă substratul morfologic specific al tuberculozei.

Scanned with OKEN Scanner

Foliculul TBC (descris de Köster) este o formaţiune nodulară vizibilă numai microscopic, construită din următoarele celule: 1. Celulele epitelioide care provin din monocite (sau histiocite). Au deci origine conjunctivă. Prezintă o citoplasmă slab eozinofilă, nuclei alungiţi şi palizi, au reticul endoplasmic bogat, lizozomi şi mitocondrii în număr mare. 2. Celulele gigante Langhans provenite de asemenea din elemente mezenchimale. Sunt celule mari, ajungând până la 300 microni, cu citoplasmă eozinofilă uneori granulară şi numeroşi nuclei dispuşi la periferie, în formă de coroană sau de potcoavă. Citoplasma celulelor Langhans conţine B.K. fagocitaţi. 3. Celulele limfoide, situate la periferia foliculului TBC. De regulă foliculul TBC nu are vase.

În evoluţei, foliculul TBC poate trece prin următoarele faze: 1. Conglomerarea, care apare prin confluarea mai multor foliculi izolaţi; 2. Cazeificarea şi 3. Fibrozarea cu cicatrizarea foliculului. Astfel de foliculi cicatrizaţi pot deveni activi când scade rezistenţa organismului. În acest caz, B.K. din folicul pot determina apariţia unei tuberculoze locale. Este de remarcat că nu se poate stabili o diferenţă categorică între forma exsudativă şi cea proliferativă a TBC. Ambele forme evoluează adesea paralel, reflectând starea de rezistenţă respectiv de imunitate a organismului.

II. *ASPECTE MACROSCOPICE*

Pot apare ca leziuni nodulare şi leziuni difuze. Leziunile nodulare sunt reprezentate de:

Tuberculom care apare ca un focar TBC de dimensiuni variabile de la circa 1 mm *(în TBC miliară) la forme pseudotumorale* cu diametrul de 10 - 15 cm. Tuberculomul prezintă centrul cazeificat iar la periferie un ţesut de granulaţie specific. Tuberculoamele apar predominent în plămâni, creier, ficat şi splină.

Leziunile difuze se găsesc în special pe leptomeninge, pe seroase şi în plămân. Apar ca infiltrate difuze, de culoare albicioasă-cenuşie care devine treptat gălbuie datorită cazeificării şi ocupă teritorii întinse,de ex. un lob pulmonar sau un întreg plămân.

Modificări secundare ale ţesutului de granulaţie tuberculos

1. *RAMOLIŢIA*

În TBC exsudativ cazeoasă are loc adesea o ramoliţie (înmuiere) şi lichefiere a maselor cazeoase, datorită modificărilor coloido-chimice şi factorilor celulari. Incapsularea acestor mase cazeoase lichefiate duce la apariţia unui *abces tuberculos rece.* Acesta diferă de abcesul bacterian obişnuit prin faptul că: 1) nu conţine puroi cremos format din granulocite alterate ci mase cazeoase de aspect lăptos şi 2) nu prezintă hiperemie periferică.

2. *CAVERNA*

Apare prin golirea maselor de cazeum la suprafaţa corpului prin canalele naturale ale organismului (bronşii, ureter, tub digestiv etc) sau prin efracţii tisulare. Cavitatea rezultată se numeşte cavernă. Sediul cel mai frecvent al cavernelor este plămânul. Traiectul de eliminare al cazeumului la suprafaţă, cu distrugerea ţesuturilor din jur se numeşte fistulă.

3. *CALCIFICAREA*

Necroza TBC se poate încărca cu săruri de calciu luând un aspect cretos, asemănător mortarului. În zonele calcificate se poate găsi şi ţesut osos.

Scanned with OKEN Scanner

Cunoaşterea aspectelor morfologice ale TBC este importantă pentru terapie. În formele predominant exsudative, tuberculostaticele au acţiune favorabilă. Dimpotrivă, în cazurile cu fibroză marcată şi încapsulare fibroconjunctivă a focarelor TBC, tuberculostaticele nu pot pătrunde prin capsula fibroasă. Tuberculoamele solitare se tratează prin operaţie chirurgicală.

Stadializarea şi diseminarea TBC

Din punct de vedere clinic, radiologic şi anatomo-patologic, tuberculoza prezintă două perioade evolutive: 1. perioada primară şi 2. perioada post primară sau secundară.

1. *TUBERCULOZA PRIMARĂ*

Din această perioadă fac parte: complexul primar şi diseminările pe cale canaliculară, limfogenă şi hematogenă. În marea majoritate a cazurilor localizarea iniţială a B.K. are loc în plămân, unde determină apariţia complexului primar.

Complexul primar (descris de Ghon) este constituit din: 1. afectul primar, 2. limfadenita şi 3. adenopatia satelită.

Macroscopic, afectul primar este un nodul de 1 - 1,5 cm, bine delimitat, situat subpleural în porţiunea inferioară a lobilor superiori sau în cea superioară a lobilor inferiori pulmonari.

Microscopic, aspectul variază în funcţie de durata instalării leziunilor. Iniţial, se constată o reacţie inflamatorie nespecifică. Odată cu instaurarea imunităţii apar leziunile granulomatoase specifice pentru TBC şi necroza de cazeificare centrală.

B.K. migrează de-a lungul limfaticelor (dând limfangita) spre ganglionii limfatici regionali, unde determină apariţia adenopatiei constituită din foliculi TBC cazeificaţi.

În marea majoritate a cazurilor complexul primar TBC se fibrozează şi se calcifică, dar poate conţine B.K. virulenţi, ceea ce explică reacţia pozitivă la tuberculină, prezentă la toţi purtătorii de complex primar TBC vindecat prin cicatrizare şi calcificare. În cazul scăderii rezistenţei organismului, are loc diseminarea infecţiei TBC.

Diseminarea canaliculară se produce pe cale bronhică. Conţinutul cazeificat al afectului primar se elimină rezultând caverna primară.

Diseminarea limfogenă apare prin extinderea infecţiei TBC de la nivelul adenopatiei din complexul primar la alte grupe ganglionare (din hilul pulmonului, ganglionii cervicali sau ganglionii mezenterici).

Diseminarea hematogenă este de două feluri:

1. generalizarea discretă cu constituirea de foliculi în diferite organe. Aceşti foliculi se vindecă dar pot constitui, în cazul când rezistenţa organismului scade, sursa localizării tuberculozei în diferite organe.

2. generalizarea acută, care apare ca TBC miliară (granulia) cu localizare în diverse organe, dar în special în plămân şi meninge.

2. *TUBERCULOZA SECUNDARĂ (POST PRIMARĂ)*

Apare prin: 1) reactivarea focarelor TBC din perioada primară (reinfecţie endogenă); 2) suprainfectarea prin B.K. virulenţi a unui focar TBC biologic activ; 3) reinfecţia exogenă, prin B.K. care se grefează pe un organism cu TBC

Scanned with OKEN Scanner

vindecată. Perioada secundară se caracterizează prin apariţia TBC de organ. În această perioadă putem găsi localizări în: plămâni (ftizia pulmonară), articulaţii, oase, tub digestiv, rinichi şi căi urinare, sistem nervos, piele, etc.

b) **SIFILISUL**

Sifilisul (Luesul) este produs de Treponema pallidum (Spirocheta pallida) microorganism spiralat, foarte mobil, care se răspândeşte rapid în organism.

Calea de infectare cea mai frecventă este prin căile genitale. Rareori, poarta de intrare poate fi şi cavitatea bucală sau pielea.

Evoluţia sifilisului are loc diferit în funcţie de momentul infectării. Din acest punct de vedere deosebim: 1. Sifilisul dobândit şi 2. Sifilisul congenital transmis de la mamă la făt.

1. **Sifilisul dobândit** evoluează în 3 stadii: primar, secundar şi terţiar.

SIFILISUL PRIMAR apare după o perioadă de incubaţie în medie de 3 săptămâni. Leziunea iniţială poartă denumirea de *şancru de inoculare* (şancru dur) sau afect primar. Macroscopic, şancrul dur se caracterizează printr-o ulceraţie superficială (exulceraţie), rotund-ovalară cu diametrul de la câţiva mm la 1,5 cm, nedureroasă cu margini netede şi fundul curat, de culoare roşie-închis, de consistenţă fermă. După circa 3 săptămâni, şancrul se vindecă fără cicatrice. Şancrul este însoţit totdeauna de adenopatie regională. Ganglionii sunt duri, indolori, nesupuraţi.

Microscopic, se observă un infiltrat inflamator limfoplasmocitar perivascular. Vasele prezintă o endotelită hiperplazică obliterantă.

SIFILISUL SECUNDAR apare la 6 - 10 săptămâni de la şancru şi se caracterizează prin leziuni cutaneo-mucoase generalizate, denumite *sifilide*. Sifilidele cutanate sunt: 1. rozeola (apare ca pete sau macule roşcate localizate predominant pe torace); 2. sifilida papuloasă; 3. sifilida psoriaziformă (prezintă acantoză şi scuame paracheratozice).

Sifilidele mucoase (denumite şi plăci mucoase) apare ca leziuni papuloerozive situate pe baze şi în regiunea perianală.

În afara sifilidelor, în sifilisul secundar mai apar: alopecia şi micropoliadenopatia.

SIFILISUL TERŢIAR apare în medie la 3,5 ani de la şancru. Leziunea caracteristică este *goma* sifilitică.

Morfopatologic, goma evoluează în 4 stadii: 1. goma crudă (consistenţă elastică, aspect de castană crudă); 2. goma ramolită (prezintă lichefierea centrului leziunii care ia consistenţa de gumă arabică); 3. goma ulcerată (cu apariţia unei ulceraţii întinse); 4. goma cicatriceală (cu constituirea în locul gomei a unei cicatrici retractile, mutilante).

Microscopic, găsim leziunile caracteristice de panvascularită cu endotelită proliferativă ducând la obstrucţie vasculară şi infiltratul inflamator perivascular, format din limfocite şi plasmocite. Cele mai importante leizuni din sifilisul terţiar apar în sistemul cardiovascular, sistemul nervos şi ficat.

Leziunile cardiovasculare sunt localizate în special în aortă, unde realizează tabloul de *mezuortită leutică*. Macroscopic se constată retracţii cicatriceale ale sigmoidelor aortice şi ale intimei şi mediei. Datorită distrugerii ţesutului elastic din media aortei şi înlocuirii lui prin ţesut cicatriceal scade

Scanned with OKEN Scanner

rezistenţa acestui perete şi apare dilatarea aortei cu formarea de anevrisme. Leziunile aortice maxime din sifilisul terţiar se găsesc pe crosa aortei şi pe valvulele sigmoide.

Microscopic se găsesc: 1. leziuni în adventice sub formă de panvascularită în vasa vasorum şi 2. leziuni ale mediei (mezaortită) cu distrugerea ţesutului elastic prin infiltrat inflamator limfoplasmocitar şi necroză gomoasă.

Leziunile sistemului nervos central sunt: 1. leptomeningita bazilară; 2. paralizia generală progresivă (leziuni degenerative întinse neuronale, glioză şi perivascularită); 3. tabesul dorsal (demielinizări în cordoanele posterioare ale măduvei spinării şi panvascularită).

Leziunile hepatice caracterizate prin cicatrici retractile marcate dând aspectul de *"ficat legat în sfori"*.

2. **Sifilisul congenital** se datorează trecerii treponemei prin placentă. În primul trimestru de sarcină, placenta constituie o barieră în calea treponemei, datorită prezenţei stratului citotrofoblastic. Din al doilea trimestru de sarcină, stratul citotrofoblastic dispare, încât treponema poate traversa placenta infectând fătul.

În funcţie de apariţia leziunilor sifilitice, deosebim: 1. luesul congenital precoce şi 2. luesul congenital tardiv.

În *luesul congenital precoce* găsim următoarele leziuni: 1. moartea fătului în uter; 2. penumonia albă (fibroză pulmonară difuză şi infiltrate inflamatorii limfoplasmocitare); 3. ficatul silex (infiltrate inflamatorii limfoplasmocitare şi fibroză difuză care dau ficatului o consistenţă foarte dură, asemănătoare cu silexul).

În *sifilisul congenital tardiv* se găsesc următaorele leziuni: osteoperiostita tibiei (tibie în iatagan); nasul în şa (prin gome ale palatului osos şi piramidei nazale); triada Hutchinson. Triada hutchinson constă din: a) keratită interstiţială; b) surditate labirintică; c) malformaţii dentare (dinţii Hitchinson).

c) **LEPRA**

Este produsă de bacilul leprei (bacilul Hansen): bacil acido-alcoolorezistent (ca şi bacilul Koch). Incubaţia leprei poate dura ani. Infecţia se face pe cale cutanată şi respiratorie. Boala începe adesea cu un catar nazo-faringian cronic necaracteristic sau cu un exantem cutanat.

Din punct de vedere anatomoclinic găsim două forme de lepră: 1. lepra lepromatoasă şi 2. lepra tuberculoidă.

1. **Lepra lepromatoasă** prezintă în special manifestări cutanate: leziuni eritematoase maculare, papuloase şi nodulare denumite leproame localizate pe faţă, urechi, coate, genunchi. Leziunile feţei pot fuziona dând un aspect caracteristic denumit *"facies leonin"*. Pot apărea leziuni ale nervilor periferici determinând pierderea sensibilităţii şi modificări trofice.

Microscopic, leziunea caracteristică este *granulomul lepros* constituit din: 1. celule cu citoplasma spumoasă conţinând bacili leproşi (celule leproase sau celule Virchow); 2. celule gigante de tip Langhans; 3. celule epitelioide; 4. limfocite situate la periferie.

2. **Lepra tuberculoidă** se caracterizează prin predominanţa leziunilor nervoase. Leziunile granulomatoase leproase înglobează nervii ducând la

Scanned with OKEN Scanner

distrugerea acestora. Ca urmare apar: anestezii cutanate, atrofii musculare, paralizii şi autoamputarea degetelor (lepra mutilantă).

Microscopic, leziunile sunt asemănătoare celor din tuberculoză (celule epitelioide şi celule gigante Langhans) de care se deosebesc prin absenţa cazeificării în lepră.

d) **RINOSCLEROMUL**

Este o boală infecţioasă produsă de Klebsiella rhinoscleromatis, luând aspecte pseudotumorale, localizată în cavităţile nazale, laringe, trahee.

Microscopic, leziunea este constituită dintr-un granulom având ca element caracteristic celula Mikulicz - macrofag cu citoplasmă spumoasă.

e) **INFLAMAŢII PARAZITARE**

Inflamaţiile parazitare reprezintă procese granulomatoase în care specificitatea leziunii este dată de evidenţierea agentului cauzal.

Se clasifică în: 1. inflamaţii produse de paraziţi vegetali (inflamaţii micotice) şi 2. inflamaţii produse de paraziţi animali.

1. **Inflamaţii produse de paraziţi vegetali (inflamaţii micotice).** Aceste inflamaţii sunt produse de fungi, din care majoritatea reprezintă saprofiţi ai solului. dintre fungi, actinomicetul şi candida fac parte din flora normală a omului. Infecţiile fungice au crescut ca frecvenţă datorită folosirii intensive a unor agenţi terapeutici (antibiotice, medicamente citotoxice şi imunosupresive) care, eradicând flora microbiană normală, permit creşterea marcată a fungilor.

CANDIDOZA este produsă de Candida albicans. Apare sub formă *localizată* (bucală, esofagiană, gastro-intestinală, bronhică, vulvo-vaginală, urinară) sau *generalizată* în cadrul septicemiilor candidozice ca *abcese,* cu localizări în: ficat, rinichi, endocard, creier etc. Candidoza bucală se prezintă ca pete albicios-gălbui de 2 - 5 mm, uneori confluente, netede sau polipoide. Apare la nou-născuţi, în special imaturi sau alimentaţi artificial, precum şi la adulţii cu boli debilitante (diabet, cancer, leucemii, TBC). Microscopic, Candida se găseşte ca filamente miceliene subţiri sau ca spori ovoizi, înconjuraţi de o reacţie inflamatorie subacută de aspect granulomatos, sau acută cu caracter de supuraţie.

ACTINOMICOZA este cauzată de Actinomyces israelii, bacterie ramificată, gram pozitivă. Pătrunderea actinomicetelor în organism are loc în special prin traumatisme ale gingiei sau prin carii dentare. Peste 65% din cazurile de actinomicoză sunt localizate cervico-facial, 20% au localizare ileocecală, 15% apar ca infecţii bronhopulmonare.

Macroscopic, abcesul actinomicotic este de culoare gălbuie, cu numeroase fistule cutanate prin care se elimină puroiul conţinând granule galbene reprezentând parazitul. Abcesul are evoluţie cronică invadând pielea şi casele din veinătate - mandibula sau vertebrele.

Microscopic se observă o necroză supurativă centrală conţinând coloniile de actinomicete de aspect stelat, cu filamente periferice dispuse radiar. Zona supurativă este înconjurată de un ţesut de granulaţie cu scleroză periferică marcată.

MUCORMICOZA este produsă de mucor, agent cauzal din grupul ficomicetelor. Sediile principale ale mucormicozei sunt: sinusurile nazale, plămânul,

Scanned with OKEN Scanner

tubul digestiv, creierul. Leziunile constau din abcese care invadează pereţii arteriali. În centrul abcesului se găseşte agentul cauzal, mucor, ca micelii groase, neseptate cu ramuri laterale dispuse în unghi drept faţă de micelii.

ASPERGILOZA este produsă de Aspegrillus fumigatus. Infecţia este localizată iniţial la urechea externă, ochi şi unghii, de unde se poate disemina la organele interne, în special la plămân şi inimă.

Leziunea constă din abcese conţinând în centru filamente spetate de aspergilus cu ramificaţii laterale. La periferia abcesului se găseşte o reacţie granulomatoasă cu celule gigante.

HISTOPLASMOZA este cauzată de Histoplasma capsulatum apărută sub formă de corpusculi ovoizi de 2 - 4 microni, cu mare afinitate pentru celulele sistemului reticulo-endotelial şi macrofage.

Afecţiunea poate îmbrăca două aspecte: localizată şi diseminată.

Histoplasmoza localizată se întâlneşte în plămân ca noduli fibrozaţi şi calcificaţi, uneori cu tendinţă la transformare cavitară.

Micoscopic se găseşte un granulom cu macrofage, celule gigante multinucleate şi necroză centrală. Macrofagele conţin un mare număr de corpusculi ovoizi de histoplasmă.

Histoplasmoza diseminată se întâlneşte la copii şi la adulţi cu deficienţe imunologice. Se manifestă cu: limfoadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie, leziuni renale, cerebrale, gastrointestinale şi cutanate.

2. **Inflamaţii produse de paraziţii animali**

PNEUMONIA CU PNEUMOCYSTIS CARINII apare la copii prematuri, la adulţii debilitaţi sau după tratamente imunosupresoare. Leziunea constă dintr-o pneumonie interstiţială cu infiltrare predominant cu plasmocite în septurile interalveolare şi prezenţa unor mase amorfe, de aspect spumos în lumenul alveolar în care se găsesc chistele parazitului. Acestea au o formă în semilună sau rotundă cu un punct central.

TOXOPLASMOZA este determinată de un protozoar intracelular denumit Toxoplasma gondii. Leziunile de bază constau în: 1. parazitarea celulelor fagocitare şi parenchimatoase cu necroză şi reacţie inflamatorie locală cu mononucleare; 2. formarea de microchiste care se rup dând o inflamaţie necrotică şi 3. calcificare. Toxoplasmoza apare sub două forme: congenitală şi dobândită.

Toxoplasmoza congenitală se transmite transplacentar şi are un prognostic grav. Clinic apar: adenopatie, hepatosplenomegalie, miocardită, corioretinită şi leziuni cerebrale cu hidrocefalie. Frecvent se găsesc calcificări.

Microscopic se găseşte un infiltrat inflamator cu macrofage conţinând toxoplasma, necroză şi calcificări.

Toxoplasmoza dobândită dă leziuni ganglionare, pulmonare, oculare şi nervoase.

LEISHMANIOZA este determinată de diferite specii de Leishmania. Leishmania donovani produce leishmanioza viscerală sau sistemică, denumită şi kala-azar. Această afecţiune se caracterizează prin: splenomegalie, hepatomegalie, adenopatie şi parazitarea celulelor fagocitare din tot organismul. Pot apare leziuni şi în alte organe ca: plămân, tub digestiv, rinichi, pancreas, testicul.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic, găsim leziuni granulomatoase cu macrofage parazitate şi uneori celule gigante de tip Langhans.

TRICHINOZA este produsă de larvele de Trichinella spiralis. La om, parazitul se localizează în special în muşchi striaţi, plămâni şi creier. Microscopic apare un proces inflamator granulomatos cu limfocite şi eozinofile, centrat de larvele torsionate. Adesea focarul inflamator se fibrozează şi se calcifică.

ECHINOCOCOZA (boala hidatică) este cauzată de larvele viermelui Taenia echinococcus. Ouălele viermelui sunt excretate prin fecalele câinelui infestat cu acest parazit. La om infestarea are loc pe cale digestivă. În stomac, chitina oului de parazit este dizolvată, punându-se în libertate embrionul hexacant care pătrunde în vasele sanguine şi limfatice, de unde se răspândeşte în organism. La locul de implantare, larvele *se închistează*. Apare astfel leziunea caracteristică denumită *chist hidatic,* care are la început dimensiuni microscopice dar cu timpul poate ajunge la 25 cm sau mai mult.

La om, peste 50% din chistele hidatice se localizează în ficat. Restul localizărilor sunt în ordinea frecvenţei: plămânul, oasele şi creierul. Chistul hidatic conţine un lichid clar ca "apa de stâncă". Peretele chistic este format dintr-un strat extern (cuticula externă) anucleat, anhist, un structură lamelară şi cu strat intern, germinativ (membrana proligeră) care prezintă veziculele fiice conţinând scolecşii capului teniei. Veziculele fiice se desprind de pe stratul intern formând un precipitat fin nisipos în interiorul chistului. Chistul este separat de ţesutul din jur printr-un infiltrat inflamator format din leucocite mononucleare şi monocite.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul V

PROCESELE REGENERATIVE

Regenerarea sau reparaţia reprezintă procesul de înlocuire şi refacere a celulelor, ţesuturilor şi organelor lezate.

REGENERAREA CELULARĂ

Regenerarea celulară are o importanţă fundamentală în practica medicală. Regenerarea rapidă a pielii şi tubului digestiv permite aplicarea cu succes a tehnicilor chirurgicale pe stomac şi intestine, în timp ce regenerarea lentă şi nesemnificativă a ţesutului nervos face puţin eficace tratamentul afecţiunilor neurologice. Celulele pot fi divizate în trei categorii din punct de vedere al capacităţii de regenerare:

1. **Celule labile** care se multiplică în tot decursul vieţii, inclusiv în condiţii fiziologice: celulele epiteliale din piele, din membranele mucoase, celulele măduvei osoase şi ale ganglionilor limfatici.

2. **Celule stabile** în care regenerarea fiziologică încetează sau diminuă în adolescenţă dar care îşi menţin proprietatea de a prolifera în decursul vieţii: celulele hepatice, renale, pancreatice precum şi celulele suprarenalei şi ale tiroidei.

3. **Celule permanente** care şi-au pierdut capacitatea de proliferare încă de la naştere, aşa cum sunt celulele nervoase.

REGENERAREA CELULELOR LABILE

Are loc în patru etape: 1. tromboză şi inflamaţie; 2. regenerarea epiteliului peste suprafaţa denudată; 3. înmulţirea noilor celule; 4. diferenţierea noului epiteliu. Regenerarea celulelor labile epiteliale va fi descrisă mai departe în paragraful privind *vindecarea plăgilor.*

Aceeaşi succesiune de etape are loc şi în epiteliul pavimentos din epiderm şi din cornee. În arsuri, gravitatea distrugerilor tisulare este corelată cu adâncimea ţesuturilor afectate. Arsurile sunt de trei grade: gradul 1 (epidermice) când este lezat epidermul superficial; gradul 2 (dermice) când epidermul este distrus, lăsând descoperit dermul; gradul 3 (dermoepidermice) cu distrugerea epidermului, dermului şi a structurilor anexe (glande sudoripare, sebacee, foliculi piloşi). În arsurile de gradul II epiteliul este regenerat din structurile anexelor pielii.

REGENERAREA CELULELOR STABILE

Este evidentă în special la nivelul ficatului, care se poate regenera chiar când a fost excizat 90% din ficat. Numeroase toxine, tulburări metabolice sau

Scanned with OKEN Scanner

infecţii virale determină necroze hepatice care pot fi focale, zonale sau difuze cu păstrarea intactă a reţelei de reticulină. Celulele necrozate sunt îndepărtate prin liză şi fagocitoză. Concomitent are loc proliferarea celulelor hepatice din jurul zonelor de necroză, noile celule migrând de-a lungul fibrelor de reticulină, pe care în mod normal sunt dispuse hepatocitele.

O regenerare satisfăcătoare a ficatului se obţine în circa 2 săptămâni. Dacă însă reapare necroza înainte ca regenerarea să fie completă, sau dacă apar leziuni şi ale fibrelor de reticulină, se formează "noduli de regenerare" hepatică fără restabilirea arhitecturii hepatice normale.

În patologia umană regenerarea hepatică este perfectă atunci când stroma reticulinică nu este modificată, de exemplu în formele uşoare de hepatită epidemică. Modificările regenerative se traduc prin creşterea numărului celulelor binucleate, apariţia hepatocitelor multinucleate şi mărirea numărului mitozelor. În cazul când leziunile hepatice determină şi modificări patologice ale fibrelor de reticulină, regenerarea ia aspecte particulare care nu mai restabilesc structura hepatică normală. Astfel apar: proliferarea canaliculelor biliare în spaţiul port şi proliferări nodulare adenomatoase, aşa cum se observă în ciroza hepatică.

REGENERAREA CELULELOR PERMANENTE

Are loc în nervii periferici şi în ţesutul muscular.

Regenerarea nervilor periferici. Secţionarea unui nerv periferic determină apariţia modificărilor regenerative. Către a 3-a zi de la secţionare, teaca de mielină şi axonul capătului proximal încep să prezinte procese de degenerescenţă retrogradă ajungând până la primele strangulări Ranvier învecinate capătului secţionat. La capătul periferic al axonului viabil (în bontul central) apar circa 25 - 50 fibrile, din care majoritatea se pierd în cicatricea de unire a capetelor nervului secţionat.

Concomitent, în bontul periferic se constată distrugerea şi fagocitoza axonului şi a mielinei (degenerare secundară sau walleriană) precuim şi proliferarea celulelor Schwann. La aproximativ 50 de zile, bontul periferic constă din tubi umpluţi cu celule Schwann proliferate. Dintre fibrilele care pornesc din bontul proximal, una sau mai multe pătrund în vechiul tub neural. Una dintre aceste fibrile creşte în diametru, se încarcă cu mielină şi se transformă într-un nou axon funcţional.

Funcţia nervului suturat chirurgical după secţionare sau zdrobire este restabilită după circa 40 de zile, ritmul de înaintare find de 2 - 3 mm pe zi.

Succesul regenerării depinde de mărimea spaţiului dintre capetele secţionate, de poziţia în continuitate a capetelor secţionate, de prezenţa ţesuturilor interpuse între capete şi de sutura capetelor. Suturarea este utilă chiar la un anumit interval de la secţionare, dar rezultatele devin nesatisfăcătoare, dacă suturarea are loc la peste 6 luni de la secţionarea nervului.

Regenerarea muşchiului striat este asemănătoare celei a nervilor periferici. Când muşchiul este secţionat, retracţia capetelor secţionate face dificilă regenerarea. După zdrobire, capetele fibrelor lezate sunt menţinute prin ţesutul conjunctiv. sediul leziunii este umplut cu exsudat fibrinos conţinând neutrofile şi macrofage. Fibrele lezate sunt îndepărtate, păstrându-se

Scanned with OKEN Scanner

fragmente scurte din tubii sarcolemali plini cu histiocite. După circa 3 zile, prelungiri ale sarcoplasmei din bonturile fibrelor se extind de-a lungul acestor tubi. Aceste prelungiri conţin numeroşi nuclei şi prezintă un vârf ascuţit. Plajele de fibre în regenerare se întâlnesc şi se anastomozează, dar restabilirea completă a arhitecturii musculare este lentă. Când fibrele musculare sunt distruse, prelungirile citoplasmatice sunt deturnate prin ţesutul conjunctiv, încât apare o masă multinucleată.

În leziuni musculare prin inchemie sau toxine se formează noi tubi endomiziali la capetele fibrelor distruse constituind canalele de ghidare a noilor fibre. Regenerarea musculară este independentă de integritatea fibrelor nervoase.

Muşchiul neted are o capacitate mai mică de regenerare decât muşchiul striat. Miocardul nu se regenerează (de ex. în infarct leziunea miocardului este înlocuită printr-o cicatrice).

VINDECAREA PLĂGILOR

Este precedată de două procese: formarea ţesutului de granulaţie (care a fost descrisă la capitolul inflamaţii) şi contracţia plăgii.

Contracţia plăgii contribuie esenţial la vindecare. Rolul contracţiei plăgii în procesele de vindecare rezultă din observaţii efectuate pe plăgi experimentale la şobolan. În plăgile cutanate produse la şobolan se constată că fibroblaştii din ţesutul de granulaţie prezintă următoarele modificări: 1. prezenţa de benzi de fibrile în citoplasmă; 2. modificări nucleare comparabile cu ale celor care se găsesc în nucleii fibrelor musculare contractate; 3. apariţia de legături intercelulare asemănătoare desmozomilor. Aceste modificări arată că fibroblaştii ţesutului de granulaţie au proprietăţi asemănătoare celulelor musculare netede.

Din această cauză, fibroblaştii modificaţi sunt denumiţi miofibroblaşti. Miofibroblaştii sunt implicaţi în procesul de contracţie a ţesutului de granulaţie din plăgile în curs de vindecare.

VINDECAREA PRIN "PRIMĂ INTENŢIE" *(PER PRIMAM INTENTIONEM)*

Suturile chirurgicale ale plăgilor neinfectate se vindecă cu o pierdere foarte mică de ţesut şi fără infecţie bacteriană. Acest proces poartă denumirea de vindecarea prin *primă intenţie* sau *unire primară*.

Procesul de vindecare trece prin următoarele etape: 1. formarea unui cheag de sânge rezultat din hemoragia produsă de incizia chirurgicală. Cheagul protejează incizia de deshidratare şi de infecţie; 2. apariţia unei reacţii inflamatorii acute la marginile inciziei, cu prezenţa de neutrofile, monocite şi macrofage tisulare; 3. curăţirea plăgii de resturi tisulare necrotice prin activitatea de fagocitoză a neutrofilelor şi macrofagelor; 4. migrarea celulelor epidermice care acoperă treptat fundul plăgii şi apariţia mitozelor în stratul bazal al epidermului din vecinătatea plăgii; 5. organizarea care are loc în dermul protejat de epiteliul nou format. În plăgile cu bazele bine apropiate (afrontate) se formează un strat continuu de epiteliu în primele 48 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

Epiteliul nou format ia aspectul normal, asemănător cu cel din vecinătatea plăgii din aproximativ 7 zile. În circa 3 - 4 săptămâni, ţesutul de granulaţie rezultat prin procesul de organizare diminuă şi dispare.

VINDECARE PRIN "A DOUA INTENŢIE" ***(PER SECUNDAM INTENTIONEM)***

În cazul când plaga nu poate sau nu trebuie să fie suturată, baza şi marginile plăgii sunt edematiate şi au o culoare roşie. La baza plăgii apar un exsudat gălbui-rozat bogat în proteine care se coagulează. Vindecarea plăgii începe de la nivelul bazei. Etapele vindecării prin a doua intenţie sunt asemănătoare celor din vindecarea prin prima intenţie. Inflamaţia acută şi eliminarea resturilor celulare necrotice sunt însoţite de migrarea epidermului care formează un strat epitelial separând dermul de materialul necrotic din plagă.

Concomitent, cheagul de la baza plăgii este înlocuit prin ţesut de granulaţie format din fibroblaşti şi muguri vasculari porniţi din derm. Suprafaţa ţesutului de granulaţie este roşie, granulară şi moale. Epidermul migrat de la marginile plăgii acoperă ţesutul de granulaţie. Rezultă o cicatrice care este la început uşor proeminentă şi de culoare rozată dar devine palidă şi albicioasă odată cu diminuarea vascularizaţiei, în lunile următoare.

Infecţiile sunt un factor important care împiedică vindecarea plăgilor. Datorită infecţiilor, cantitatea de exsudat creşte, mărind extinderea plăgii. Toxinele bacteriene determină necroze tisulare, supuraţie şi tromboze vasculare care împiedică aportul sanguin normal.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VI

IMUNOPATIILE

MECANISME IMUNOLOGICE ALE LEZIUNILOR TISULARE

Deşi sistemul imun are în general un rol protector asupra gazdei, poate uneori determina leziuni tisulare care, prin severitatea lor, pot conduce la exitus. Gell şi Coombs au clasificat aceste reacţii lezionale imune, denumite şi *reacţii de hipersensibilitate* în patru tipuri.

A. REACŢIA DE TIP 1: HIPERSENSIBILITATEA IMEDIATĂ:

Reprezintă un răspuns local sau general care are loc în câteva minute de reexpunere la un antigen la care gazda a fost în prealabil sensibilizată.

1. **Mecanism patogenic.** Tipul 1 de reacţie este iniţiat de antigeni care reacţionează cu anticorpii celulari - de obicei IgE.

a. Primul pas este expunerea iniţială la antigeni care stimulează producţia de IgE. Mastocitele şi bazofilele sunt puternic atrase spre IgE şi se leagă de anticorpi prin receptorii Fc. Acest anticorp citotropic persistă mai multe săptămâni.

b. La reexpunere, antigenul se corelează cu celula legată de IgE la porţiunea Fab. Atunci când molecule adiacente de IgE sunt legate prin punţi de antigen, mastocitele şi bazofilele sunt active, eliberând o varietate de substanţe care mediază răspunsul de hipersensibilitate. Mastocitele pot fi activate de asemenea prin C3a şi C5a.

c. Mediatorii hipersensibilităţii imediate includ histamina, factorii chemotactici pentru eozinofile (ECF) şi neutrofile (NCF), factorul de activare al plachetelor, enzime, leucotriene şi prostaglandine. Efectele lor includ: contracţia muşchiului neted, creşterea permeabilităţii vasculare, vasodilataţia şi distrugeri proteolitice.

2. **Aspecte clinice.** Reacţiile de hipersensibilitate imediată se pot manifesta în mai multe feluri, în funcţie de organul ţintă. Reacţia de tip I se manifestă prin manifestări grave de anafilaxie sistematică ce pot pune în pericol viaţa, până la rinita alergică, dermatita atopică şi alergii alimentare.

a. Semnele locale includ: tumefiere, eritem, edem, prurit şi urticarie; leziuni papulare sau lichenoide care apar în dermatita atopică.

b. Simptome generalizate care cuprind bronhoconstricţie, putând progresa spre asfixie, greţuri, vărsături, hipotensiune şi colaps circulator.

Scanned with OKEN Scanner

B. REACŢIA DE TIP II: CITOTOXICITATEA MEDIATĂ PRIN ANTICORPI

În acest tip de reacţie, anticorpii reacţionează cu o compoentă celulară de suprafaţă, normală sau alterată, ducând la distrugerea sau inactivarea celulei ţintă.

1. **Mecanism patogenic.** Tipul II de reacţie este iniţiat de anticorpi citotoxici - de obicei IgM sau IgG. Când aceşti anticorpi se leagă de un antigen de suprafaţă celulară sau din ţesutul conjunctiv, apar una sau două reacţii de anticorp mediate citotoxic.

a. Citotoxicitatea mediată prin complement. În această reacţie legătura anticorpului cu antigenul de suprafaţă celulară produce activarea complementului. Aceasta conduce la activarea conponentelor terminale ale complementului *(complexul de atac al membranei)* care poate produce liza directă a membranei. C3b poate de asemenea creşte citotoxicitatea, funcţionând ca o opsonină.

b. Citotoxicitatea mediată dependentă de celula dependentă de anticorpi (CMCA). Anticorpii pot de asemenea să aibă un efect citotoxic prin mecanisme independente de complement. În această reacţie, celula ţintă acoperită de anticorpi este lizată de celulele K, care posedă receptori Fc.

2. **Aspcte clinice.** Exemple de reacţii citotoxice mediate de anticorpi:

a. Reacţii transfuzionale în care apare o reacţie imediată la anticorpi cu hemoliza intra-vasculară.

b. Anemie hemolitică autoimună, când bolnavul produce anticorpi la proprii lui antigeni hematici, având ca rezultat hemoliza intravasculară.

C. REACŢIA DE TIP III: BOALA COMPLEXELOR IMUNE

În acest tip de reacţie, complexele imune antigen-anticorp, care sunt în mod normal îndepărtate de sistemul reticulo-endotelial, se depozitează în ţesuturi, ducând la activarea complementului şi la leziuni tisulare. Complexele imune se pot dezvolta şi in situ (adică anticorpii sunt direcţionaţi faţă de antigenele endogene, faţă de ţesuturi sau au fsot localizate aici), conducând la leziuni tisulare locale.

1. **Mecanism patogenic**

a. Formarea complexelor imune. Complexele imune se formează în prezenţa antigenului care poate fi exogen (de exemplu medicamente, hormoni, agenţi infecţioşi) sau autogen (de exemplu tumori, factorul reumatoid, ADN alterat) şi a anticorpului. concentrarea şi durata expunerii la antigen ca şi cantitatea şi tipul de anticorp format sunt factori importanţi care determină cantitatea şi cronicitatea formării şi depunerii de complexe.

b. Mecanisme inflamatorii. Odată formate, complexele imune incită o serie de procese inflamatorii.

1. Complexele imune pot interacţiona cu complementul, ducând la activarea lui C3a şi C5a cu eliberarea aminelor vasoactive, creşterea permeabilităţii vasculare şi atragerea de neutrofile. Neutrofilele produc leziuni tisulare locale prin eliberare de enzime lizozomale.

Scanned with OKEN Scanner

2. Complexele imune pot de asemenea reacţiona cu plachetele, ducând la formarea de microtrombi şi la creşterea permeabilităţii capilare, prin eliberarea de amine vasoactive din plachetele activate.

2. **Aspecte clinice:** Boala cu complexe imune se caracterizează prin aspecte sistemice, reflectând depunerea complexelor sistemice în diferite ţesuturi: vase, rinichi, articulaţii, piele, muşchi.

D. REACŢIA DE TIP IV: HIPERSENSIBILITATEA MEDIATĂ CELULAR

Nu necesită prezenţa anticorpilor şi, caracteristic, apare cu întârziere de la 24 ore la 2 săptămâni. Sunt implicate trei mecanisme în interrelaţie, toate fiind corelate cu celulele activate T.

1. **Hipersensibilitatea de tip întârziat** poate fi de tip tuberculinic sau granulomatos.

a. *HIPERSENSIBILITATEA DE TIP TUBERCULINIC.* O injecţie de tuberculină va produce un răspuns inflamator compus din limfocite şi fagocite mononucleare. Această reacţie caracterizată printr-o zonă de indurаţie şi tumefiere la locul infecţiei, devine mai intensă în 1 - 2 zile.

1. În această reacţie, proteina antigenică este captată şi prelucrată de macrofage şi apoi prezentată membranei celulare, Limfocitele care iau contact ulterior cu acelaşi antigen recunosc acest complex şi devin active.

2. Prin semnale de la limfokine şi de la monokine, recrutarea şi proliferarea celulelor T adiţionale, a macrofagelor şi fibroblastelor determină o reacţie inflamatorie amplificată. Dacă antigenul nu este clarificat, reacţia poate avea un caracter granulomatos.

b. *HIPERSENSIBILITATEA DE TIP GRANULOMATOS* este clinic cea mai semnificativă formă de reacţie de tip IV. Sarcoidoza este un exemplu de acest fel de reacţie.

Hipersensibilitatea de tip granulomatos rezultă din prezenţa unui antigen persistent în interiorul macrofagelor. De obicei este vorba de un agent infecţios, deşi granuloamele se pot forma în prezenţa complexelor imune sau a unor materiale speciale, de exemplu talcul sau fără o cauză aparentă, de exemplu sarcoidoza de origină idiopatică.

2. **Citotoxicitatea mediată celular.** Ţinta celulelor T şi toxice poate include antigenul MHC ca în cazul rejecţiei transplantului de organ, ca şi în cazul imunităţii la antigenele virale în unele tumori. CelauleT citotoxice pot ucide prin afectarea fluxului ionic în celulele ţintă.

a. În reacţiile citotoxice mediate celular, celulele helper (CD_4^+) recunosc celula ţintă ca antigenică în contextul clasei II MHC. Celulele care exprimă în mod natural clasa MHC II de molecule (de exemplu fagocitele mononucleare, celulele endoteliale, celulele dendritice) sunt importante în iniţierea acestei căi inflamatorii. Celulele CD_4^+T sunt active, proliferează şi eliberează limfokine (IL2) care amplifică proliferarea.

b. Celulele citotoxice (CD_8^+) recunosc antigenul celulelor ţintă în contextul clasei MHC de glicoproteine. Populaţia de celule T antigen-specifică CD_8^+ este răspândită sub influenţa lui IL2.

Scanned with OKEN Scanner

3. **Citotoxicitatea celulelor NK.** Celulele NK recunosc o varietate de celule ţintă şi nu sunt inhibate de moleculele MHC. Activitatea NK este importantă în reacţiile imune faţă de celulele ţintă tumorale sau virale.

BOLI AUTOIMUNE. CONCEPŢII GENERALE: TOLERANŢA IMUNOLOGICĂ ŞI AUTOIMUNITATEA

Statusul normal al lipsei de răspuns la self este denumit *toleranţă,* care reprezintă un proces activ implicând un proces activ de factori reglatori inhibitori celulari şi umorali. Pierderea toleranţei la antigenul self este denumită auto-imunitate. Mecanismele prin care se explică generarea şi pierderea toleranţei nu sunt complet înţelese. Teoriile autoimunităţii includ:

1. Recunoaşterea unui antigen ascuns sau sechestrat.
2. Diminuarea activităţii celulelor T supresoare.
3. Creşterea activităţii celulelor T helper.
4. Activarea celulelor policlonale B independente T prin complexe antigenice.
5. Modificarea antigenelor self prin medicamente sau microorganisme.
6. Reacţii încrucişate între antigeni autologi şi antigene microbiene.

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Reprezintă o boală sistemică autoimună.

1. **Etiologie:** neprecizată dar se incriminează factori de mediu, genetici şi hormonali.

a. Factorii de mediu includ virusuri, medicamente sau toxine care interferează cu funcţia celulelor T.

b. Factori genetici. Studii familiale privind boala lupică demonstrează o asociere cu anumite antigene HLA (HLA-DR2, - DR3, A1 şi - B8). Lupusul este de asemenea asociat cu deficienţe ale componentelor complementului C2 şi C4. Anomalii în răspunsul imun al genelor localizate lângă HLA şi complement sunt importante.

c. Factorii hormonali. Faptul că lupusul apare mai frecvent la femeile în perioada de activitate sexuală sugerează rolul hormonilor.

2. **Patogenie**

a. Autoanticorpii faţă de o mare varietate de antigene nucleare şi citoplasmatice constituie o caracteristică a lupusului. Anticorpii antinucleari sunt direcţionaţi faţă de ADN dublu sau unihelical, ARN, proteine asociate cu ARN, histone, nucleoli şi un antigen nuclear solubil denumit antigenul Sm. Deşi mulţi din aceşti anticorpi se pot găsi şi în alte boli, anticorpii faţă de ADN dublu helical reprezintă o mare importanţă diagnostică pentru lupus.

b. Formarea complexelor imune. Anticorpii nu sunt direct citotoxici, ci mai curând participă la dezvoltarea complexelor imune care sunt purtătoarele reacţiei inflamatorii. Lupusul este o afecţiune tipică pentru hipersensibilitatea de tip III.

Scanned with OKEN Scanner

c. Disfuncţia limfocitară. Defecte în funcţia celulelor T supresoare sau activarea prelungită a celulelor B policlonale sunt două mecanisme prin care apare răspunsul pronunţat de anticorpi.

3. **Aspecte clinice.** Lupusul este caracterizat prin trăsături nespecifice (febra, pierderea în greutate, oboseala) precum şi printr-o serie de manifestări specifice de organ, datorită depunerii complexelor imune.

4. **Patologie**

a. *Pielea:* Complexele imune sunt depozitate la joncţiunea dermo-epidermică în zonele eritematoase, dar şi în pielea nelezată. Complexele imune determină o reacţie inflamatorie cu leziuni degenerative la nivelul stratului bazal al epidermului, inflamaţie perivasculară cu mononucleare, fibroza şi, uneori, necroza fibrinoidă a pereţilor vasculari.

b. *Articulaţii:* Leziunile articulare sunt frecvent întâlnite în lupus.

În arterita lupică acută apare o reacţie exudativă cu neutrofile, fibrină şi un infiltrat perivascular cu monocite. Spre deosebire de artrita reumatoidă, sinovita lupică nu este erozivă.

c. *Rinichiul:* Depunerile de complexe imune în rinichi pot duce la numeroase leziuni glomerulare, interstiţiale şi vasculare. Leziunile glomerulare pot îmbrăca următoarele aspecte: glomerulonefrita mezangioproliferativă, glomerulonefrita focală proliferativă, glomerulonefrita difuză proliferativă (în această formă, peste 80% din glomeruli prezintă modificări proliferative cu inflamaţie şi necroză la nivelul ghemului capilar. Se constată trombi ai anselor capilare şi corpi hematoxifili. La imunofluorescenţă, apar depozite de IgG, IgM, IgA, C3 şi fibrină. Ultrastructural, se observă depozite electrondense în mezangiu şi spaţiul subendotelial. Depozitele masive subendoteliale corespund aspectului de "anse de sârmă" (Wire-loops), care apar histologic ca depozite epimembranoase.

d. *Seroasele:* pleura, peritoneul, pericardul pot prezenta un exsudat fibrinos cu neutrofile, macrofage, edem şi vasculita focală.

e. *Cordul:* se constată mici vegetaţii nebacteriene pe mitrală şi pe tricuspidă, de-a lungul suprafeţelor expuse la fluxul sanguin ca şi în afara cuspidelor (Endocardita Libman-Sachs). Microscopic, se constată fibrina şi detritus inflamator, acoperind o zonă de necroză fibrinoidă. Arteritele cordului prezintă de asemenea necroza fibrinoidă şi vasculita.

f. *Vasele:* depunerea de complexe imune în capilare şi arteriole atrage apariţia leziunilor inflamatorii. Vasculitele reprezintă o leziune importantă în lupus.

SINDROMUL SJÖGREN

Boală autoimună idiopatică cu leziuni în glandele salivare şi lacrimale.

1. **Patogenia**

a. Sindromul Sjögren implică reacţii mediate de anticorpi (tip III) precum şi reacţii mediate celular (tip IV). Reacţia inflamatorie este caracterizată printr-un infiltrat dens cu celule T (atât CD4 şi CD8) precum şi câteva celule B.

b. Se pot găsi numeroşi anticorpi în serul bolnavilor incluzând anticorpi la celulele din ductele salivare. Anticorpii la proteina extractivă ARN, SS-B se constată la 60 - 70% din bolnavi şi se consideră ca având o mare specificitate.

Scanned with OKEN Scanner

2. **Aspecte clinice:**

a. Uscăciunea gurii (xerostomia), uscăciunea ochilor (ketaoconjunctivita uscată) şi mărirea glandelor salivare datorită infiltrării limfocitare. aceste anomalii pot fi izolate sau apar asociate cu alte leziuni organice în: piele, plămân, rinichi, datorită coexistenţei cu alte leziuni autoimune, ca: lupusul, artrita reumatoidă, vasculite, sclerodermia sau polimiozita.

b. Bolnavii cu sindrom Sjögren prezintă un risc crescut pentru limfoamele maligne.

3. **Morfopatologic:**

a. Aspectele precoce constau într-un infiltrat dens format din limfocite mari şi mici, plasmocite şi distrugeri de canale.

b. Mai târziu apar: atrofie, fibroză şi înlocuire cu ţesut gras.

c. Diferenţierea sindromului Sjögren faţă de un limfom poate fi dificilă în cazul când infiltratul este intens.

SCLERODERMIA

Sclerodermia (denumită şi Scleroza progresivă sistemică) se caracterizează prin distrugerea micilor vase precum şi fibroză cutanată şi a organelor interne.

1. **Patogenie:** se crede că leziunea vasculară endotelială poate fi la baza modificărilor ţesutului conjunctiv.

a. Mecanismele leziunilor celulelor endoteliale includ: factori serici citotoxici, autoimunitatea celulară şi humorală şi toxine.

b. Apare o proliferare fibroblastică, posibilă prin acelaşi mecanism care produce leziunea endotelială, sensibilizarea celulelor T la colagen şi la hipersensibilitatea humorală.

c. În sclerodermie apare o varietate de autoanticorpi: la muşchiul neted, factorul reumatoid, anticorpi la componentele nucleolare.

1. Anticorpi antinucleolari sunt foarte specifici pentru sclerodermie. Un alt autoanticorp specific asociat cu sclerodermia este anticorpul la Scl - 70 (o proteină nucleară non histonică).

2. Anticorp la centromer este asociată cu o formă mai benignă şi mai puţin progresivă a sclerodermiei denumită Sindromul CREST (calcinoză, fenomenul Raynaud, disfuncţie esofagiană, sindactilie şi telangiectazie).

2. **Aspecte anatomo-clinice:** Trăsătura esenţială a sclerodermiei este apariţia fibrozei în multiple organe. Se constată de asemenea scleroza vasculară cu modificări mixoide şi necroza focală fibrinoidă.

a. *Pielea:* în etapele precoce ale bolii apar: edem, infiltrat limfoid perivascular şi modificări degenerative ale colagenului din derm. Mai târziu apare o scleroză dermică densă, cu atrofia epidermului şi a anexelor pielii. Arteriolele pot fi hialinizate. Aceste modificări explică aspectul "contractat" al tegumentelor.

b. *Tractul gastro-intestinal* este lezat în 50% dintre bolnavi. În cele două treimi ale esofagului inferior se constată fibroza musculare i din submucoasa asociată cu disfuncţia motilităţii.

Fibroza se mai observă şi la nivelul intestinului subţire şi a colonului asociate cu tulburări de motilitate.

Scanned with OKEN Scanner

c. *Rinichiul* prezintă leziuni caracterizate prin proliferarea lent progresivă a intimei din arterele interlobulare asociată cu fibroza periarterială, la început, fără semnificaţie clinică. Ccu timpul, colapsul fluxului sanguin renal cu ischemie corticală consecutivă asociată cu hipertensiunea malignă pot determina insuficienţa renală, care reprezintă principala cauză de moarte în sclerodermie.

d. *Plămânul.* Aspectul este foarte asemănător celui din fibroza idiopatică. Se observă îngroşarea vaselor pulmonare.

e. *Sistemul musculo-scheletic.* Articulaţiile pot prezenta un proces inflamator moderat la nivelul sinovialei. Leziunile tendoanelor pot duce la apariţia sindromului de tunel carpal. Muşchii scheletici prezintă edem interfascicular şi infiltrat perivascular cu mononucleare. Mai târziu se găseşte fibroza interstiţială.

Prognosticul este grav prin complicaţiile cardiace, renale şi pulmonare asociate cu hipertensiunea malignă.

POLIMIOZITA ŞI DERMATOMIOZITA

POLIMIOZITA

Este o afecţiune idiopatică caracterizată prin slăbirea forţei musculare şi miopatice inflamatorie cronică. În cazul când aceste aspecte sunt însoţite de o roşeaţă cutanată caracteristică, afecţiunea este denumită **DERMATOMIOZITĂ.**

1. **Clasificare:** există mai multe subtipuri care includ:

a. Polimiozita adultului

b. Dermatomiozita adultului

c. Polimiozita sau dermatomiozita asociată cu boala neoplazică

d. Dermatomiozita copilului asociată cu depunerea de complexe imune şi vasculita

e. Polimiozita sau dermatomiozita asociată cu alte boli autoimune.

2. **Patogenie.** Cauza este necunoscută. Se crede că leziunile musculare mediate de limfocite reprezintă mecanismul patogenic. De asemenea, sunt implicaţi autoanticorpii la antigenele nucleare PM_1 şi JO-1 care sunt consideraţi mai caracteristici pentru această afecţiune.

3. **Aspecte anatomo-clinice**

a. *Muşchiul striat*

1. Slăbirea forţei musculare este simetrică, proximală la nivelul extremităţilor superioare şi inferioare, fiind considerată un element caracteristic.

2. Microscopic se observă edem şi un infiltrat inflamator discret, care mai târziu devine abundent, fiind asociat cu fibroza interstiţială şi fibroza miofibrilelor.

b. *Pielea*

1. Pe regiunile malare apare o roşeaţă similară celui din lupus, care însă se extinde şi spre regiunea toracală superioară, gât, şi umeri. O coloraţie violacee se observă la nivelul pleoapelor superioare, denumită roşeaţa heliotropă.

2. Microscopic se constată edem, infiltrat perivascular şi degenerescenţa de lichefiere la nivelul joncţiunii dermo-epidemice similară cu cea din lupus.

Scanned with OKEN Scanner

BOALA MIXTĂ A ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Reprezintă un sindrom caracterizat prin trăsături comune clinice celor din lupus, sclerodermie, polimiozită şi niveluri serice ridicate pentru anticorpi nucleari de ribonucleoproteine. Nu este precizat dacă boala mixtă a ţesutului conjunctiv reprezintă o entitate unică sau o combinaţie formată din aspecte anatomopatologice comune altor afecţiuni autoimune.

AFECŢIUNI PRIN IMUNODEFICIENŢĂ

Reprezintă boli determinate genetic (primare) sau secundare după: infecţii, malnutriţie, senescenţă, vârstă sau chimioterapie.

A. AFECŢIUNI PRIN DEFICIENŢA CELULELOR B

1. **Agamaglobulinemia Bruton (X-linkată).** Se caracterizează printr-o deficienţă în imunoglobuline. Bolnavii suferă de bronşite repetate, otite, infecţii cutanate. Afecţiunea debutează la copii la 6 luni. Imunoglobulinele sunt fie marcat diminuate sau absente. Celulele mature B sunt de asemenea absente. Se consideră că este vorba de un defect de maturare a celulelor B. Morfologic este vorba de absenţa centrilor germinativi în limfoganglioni, splină şi amigdale. Plasmocitele sunt absente.

2. **Hipogamaglobulinemia tranzitorie a copilului** se caracterizează prin diminuarea nivelului de imunoglobuline, dar prin posibilitatea de a produce unii anticorpi. Boala apare corelată cu o întârziere neobişnuit de îndelungată în producerea de imunoglobuline serice. Se adaugă şi unele defecte în funcţia celulelor T helper.

3. **Imunodeficienţa comună variabilă** este o entitate cu limite neprecizate, caracterizată prin hipogamaglobulinemie cu tot numărul normal de celule circulante B. În majoritatea cazurilor nu se constată o predispoziţie genetică clară. Afecţiunea apare în special la adulţi.

a. *Aspecte clinice.* Hipogamaglobulinemia nu este atât de severă ca în boala Bruton deşi pot apare infecţii recurente (de exemplu penumonia). Bolnavii prezintă şi celiakie prin hipersensibilitate la gluten şi, concomitent, sindrom de malabsorbţie. Frecvent apare giardiaza. Au fost comunicate cazuri cu granuloame necazeoase în ficat, splină, plămân şi piele.

b. *Morfopatologic:* microscopic, ariile limfoide cu celulele B sunt hiperplazice. Plasmocitele sunt absente.

c. *Defecte imunologice*

1. La unii bolnavi apare o glicozilare anormală a imunoglobulinelor cu lanţuri grele; la alţi bolnavi se constată o deficienţă de 5-nucleotidază.

2. Unii bolnavi tineri prezintă o deficienţă de trecere de la isotipul IgM la IgG sau IgA. Astfel, nivelul seric al IgM este normal în timp ce nivelul IgG şi IgA sunt scăzute. Au fost descrise şi anomalii ale funcţiei celulelor T.

Scanned with OKEN Scanner

4. **Deficienţa selectivă la IgA** este cea mai frecventă imunodeficienţă apărând în proporţie de 1/700 indivizi.

a. Caractere clinice: infecţii pulmonare recurente, creşterea frecvenţei alergiilor mediate prin IgE, creşterea incidenţei leziunilor inflamatorii intestinale şi a bolii celiace, precum şi o rată crescută de asociere cu alte afecţiuni autoimune.

b. Defecte imunologice: nivelul seric al IgA este scăzut dar numărul celulelor circulante IgA este normal. Totuşi, aceste celule IgA circulante posedă un fenotip imatur. Rezultă că defectul pare să rezide în maturarea celulelor purtătoare de IgA.

B. AFECŢIUNI PRIN DEFICIENŢA CELULELOR T

1. **Sindromul DiGeorge** reprezintă o deficienţă selectivă de celule T rezultând din insuficienţa pungilor faringiene III şi IV de a evolua spre timus şi glandele paratiroide. Sindromul DiGeorge este rezultatul unui defect precoce de dezvoltare intrauterină. Nu este linkat genetic.

a. Trăsături clinice şi defecte imunologice. Copii afectaţi prezintă absenţa totală a imunităţii cu celule T în asociere cu hipocalcemie şi tetanie. Toate limfocitele sunt de tip B. Plasmocitele sunt în număr normal. Zonele cu celule T precum ariile paracorticale ale limfoganglionilor şi tecile periarteriolare sunt deprimate. Bolnavii pot fi trataţi cu hormoni timic sau prin transplantare de timus fetal.

2. **Candidoza cronică cutaneomucoasă** este un defect selectiv al imunităţii prin celule T, caracterizat prin infecţii recurente cu Candida, cuprinzând tegumentele şi mucoasele. Restul funcţiilor celulelor T sunt intacte. Boala poate fi moştenită recesiv autosomal. Candidoza cronică se asociază cu unele boli endocrine ca: hipoparatiroidismul, boala Addison, hipotiroidismul, diabetul zaharat.

C. IMUNODEFICIENŢA SEVERĂ COMBINATĂ (IMSC)

Reprezintă o perturbare severă caracterizată prin absenţa aproape totală a imunităţii cu celule T şi B. Copiii prezintă precoce infecţii oportuniste, repetate. afecţiunea poate fi transmisă fie X-linkat, fie autosomal recesiv.

1. *Morfopatologic:* lipseşte practic ţesutul limfoid (ganglioni limfatici, splina, amigdale). Timusul nu este coborât în mediastin şi nu posedă nici limfocite, nici corpusculi Hassal.

2. *Patogenie:* este vorba mai probabil de un defect al celulelor stem. La celulele acestor bolnavi s-a evidenţiat o deficienţă de adenozin-deaminaza (ADA) care transformă adenozina în inozina sau deohiadenozina deoxiinozina. În absenţa acestei enzime, se acumulează adenozina, deoxiadenozina şi deoxi-ATP. Acest ultim compus inhibă ribonuclein-reductaza care produce depleţia dezoxiribonucleotid-trifosfaţilor şi o funcţie anormală a limfocitelor. IMSC cu deficienţă de ADA poate fi diagnosticată prenatal prin amniocenteză. Bolnavii beneficiază de tratamentul cu transplant de măduvă osoasă.

Scanned with OKEN Scanner

D. SINDROMUL DE DEFICIENŢĂ IMUNOLOGICĂ DOBÂNDITĂ (SIDA)

În sens larg, SIDA poate fi produsă de numeroase cauze: infecţii, malnutriţie, senescenţă, bolile autoimune, uremia, boala canceroasă. Din 1980, SIDA este asociată cu virusul HIV.

1. **Patogenie.** HIV este un retrovirus cu tropism pentru celulele T helper. Virusul pătrunde în celulele T helper prin endocitoza mediată de receptori via interacţiunea receptorului CD4 asupra celulelor T (denumită GP 120 la nivelul anvelopei virale). ARN-ul genomic al virusului este transcris în ADN prin transcriptază inversă şi apoi ADN-ul este circularizat şi integrat în genomul gazdei.

2. **Aspecte clinice**

a. Infecţia acută poate apare ca o mononucleoză infecţioasă, dar cu seroconversia cu anticorpi HIV. Adesea această fază este clinic inaparentă. După infectarea acută urmează o perioadă asimptomatică.

b. Limfadenopatia persistentă, generalizată, asociată cu febra, oboseala şi scăderea în greutate este denumită Complexul corelat cu AIDS (AIDS - related complex sau ARC). Acesta poate constitui prodromul pentru dezvoltarea unei infecţii oportuniste, a sarcomului Kaposi, a limfoamelor maligne corelate cu imunodeficienţa.

3. **Morfopatologie**

a. Infecţii cu: protozoare (Pneumocystis, Toxoplasma, Cryptosporidium), fungi (Candida, Criptococcus, Histoplasma, Coccidioides, Aspergillus), Mycobacteriacee (M. tuberculosis, M. avium intracellulare), virusuri (citomegalovirusuri, virusul Epstein-Barr, herpes simplu, zoster, virusul hepatitei B, virusul Papiloma).

Neoplazii: Sarcomul Kaposi, limfoame, non Hodgkin şi mai rar boala Hodgkin, carcinoame orale şi anorectale de tip epidermoid.

Limfadenopatia din HIV se desfăşoară în trei etape histologice: a. Hiperplazie foliculară, b. Hiperplazie foliculară asociată cu depleţie interfoliculară, c. Involuţie foliculară, fibroză medulară, proliferare vasculară.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VII

TUMORILE
(sinonime: Neoplazie, Blastom)

Definiţie: Tumorile reprezintă mase tisulare anormale care apar printr-o proliferare autonomă, progresivă şi exagerată a celulelor organismului.

Diagnosticul şi diferenţierea tumorilor se bazează pe diferite criterii de clasificare, dintre care mai importante sunt *morfologia* (structura microscopică) şi *histogeneza* (evidenţierea ţesutului din care provine tumora). Aceste criterii trebuie să permită diagnosticul exact al tumorii, să conţină informaţii privind prognosticul şi - eventual - date legate de terapia tumorii.

Cel mai important criteriu de clasificare este comportamentul biologic al tumorii. Din acest punct de vedere, tumorile se clasifică în *tumori benigne* şi *tumori maligne*.

I. CARACTERELE TUMORILOR BENIGNE ŞI MALIGNE

Tumorile benigne cresc *lent*. Din această cauză tumorile benigne conţin foarte *puţine mitoze*. Structura internă a *nucleilor* celulelor tumorale benigne (cromatină, nucleol) se *deosebeşte puţin sau deloc* de structura nucleilor celulelor ţesutului din care provin tumorile benigne.

Din cauză că tumorile benigne sunt formate din *celule mature* proprietăţile celulelor tumorale benigne sunt foarte asemănătoare cu cele ale ţesuturilor de origine. De exemplu, tumorile benigne ale ţesutului conjunctiv conţin multe fibre colagene, tumorile cartilagiului conţin substanţă fundamentală condroidă, tumorile ţesutului gras sunt formate din celule grase adulte. Cu cât celulele tumorale benigne sunt mai apropiate de celulele ţesutului de origină, cu atât este mai sigură benignitatea celulară.

În tumorile epiteliale benigne, un caracter important este păstrarea legăturii între epiteliu şi ţesutul conjunctiv. Această proprietate determină faptul că în tumorile epiteliale benigne are loc concomitent cu înmulţirea celulelor epiteliale şi o proliferare a ţesutului conjunctiv.

Tumorile benigne cresc *expansiv*, adică comprimă ţesutul înconjurător (de ex. compresia ureterului prin tumori ale uterului sau ovarului). Datorită

Scanned with OKEN Scanner

presiunii exercitate de tumoră celulele parenchimatoase peritumorale pot fi distruse, în timp ce celulele conjunctive - care au necesităţi mai reduse - supravieţuiesc şi formează o capsulă.

Tumorile benigne nu dau tulburări funcţionale afară de cele corelate cu modificările locale, de exemplu compresia exercitată de tumorile uterine asupra circulaţiei din jur, hemoragii produse de unele tumori benigne ale tractului digestiv sau urinar etc. *Excepţie de la această proprietate fac tumorile benigne ale glandelor endocrine* (adenoamele) *care pot secreta în exces hormonii produşi de glandele endocrine unde apare tumora respectivă.* Astfel, într-un adenom hipofizar care secretă hormon somatotrop în exces, apare acromegalie sau gigantism, într-un adenom tiroidian pot apare semne clinice de hipertiroidie; în adenomul paratiroidian apar modificări ale metabolismului calciului, ducând la leziuni osoase şi renale; în adenomul caritcosuprarenal poate apare un exces de hormoni corticoizi determinând apariţia bolii Cushing.

Tumorile maligne prezintă - cu numeroase abateri de la regulă - o creştere *rapidă.* Din această cauză apar *frecvente mitoze.* Datorită purturbărilor intracelulare cu pierderea reglării creşterii normale se găsesc numeroase *atipii ale nucleilor şi citoplasmei.* Aceste atipii nucleo-citoplasmatice constituie o caracteristică importantă a tumorilor maligne.

Cele mai semnificative modificări nucleare sunt: 1. creşterea dimensiunilor nucleare cu mărirea raportului nucleo-plasmatic; 2. inegalitatea de talie nucleară (anizocarie); 3. forme nucleare anormale (polimorfism nuclear). Odată cu modificările formei şi mărimii nucleului apar şi tulburări ale structurii interne nucleare, de exemplu creşterea numărului şi mărimii nucleolilor precum şi nucleoli polimorfi. Apar de asemeni modificări ale numărului cromozomilor şi ale conţinutului în ADN.

Modificările citoplasmatice constau în: 1. apariţia de forme celulare variabile *(polimorfism celular)*; 2. colorabilitate variată a citoplasmei (policromazie) de obicei cu creşterea colorabilităţii citoplasmatice (tahicromazie).

Modificările nucleo-citoplasmatice menţionate decurg paralel cu evoluţia în timp a tumorilor maligne; din această cauză ele sunt folosite în aprecierea gravităţii şi a prognosticului tumorii respective. Această apreciere a gravităţii poartă denumirea de *stadializare tumorală.*

În tumorile maligne, capacitatea de *diferenţiere* celulară este mai mică decât în tumorile benigne. Lipsa totală a proprietăţii de diferenţiere celulară poartă denumirea de *anaplazie.*

Caracteristica decisivă a tumorilor maligne constă în *infiltrarea* ţesuturilor peritumorale şi *distrugerea lor.* Odată cu infiltrarea şi distrugerea tisulară apare şi diseminarea tumorală a *metastazelor.*

În tabelul 7.1. sunt prezentate caracterele clinice şi anatomo-patologice ale tumorilor benigne şi maligne.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.1.

Diferenţe între tumorile benigne şi maligne		
Caracteristici	**Tumori benigne**	**Tumori maligne**
	Date clinice:	
1. Sexul	fără importanţă	fără importanţă
2. Vârsta	predominant la tineri	predominant la mai vârstnici
3. Localizarea	tumorile benigne şi maligne pot apare în toate organele. Comportamentul este determinat de localizare. O tumoră histologic benignă poate deveni malignă prin localizare (de ex. în creier).	
4. Simptome clinice	În general puţine, nespecifice (cu numeroase excepţii, de ex. tumorile endocrine).	manifeste, adesea în stadii tardive.
5. Durata bolii	lungă (ani sau decenii)	de obicei scurtă (luni)
6. Funcţii celulare specifice	relativ frecvent prezente	de obicei lipsesc
7. Creşterea	expansivă, comprimă ţesutul peritumoral	infiltrativ-destructivă
8. Metastaze	absente	frecvente
9. Recidive	pot apare	frecvente
10. Stroma	bogată	săracă
Date anatomo-patologice		
11. Acţiunea pe organele din jur	compresie	distructivă
12. Incapsularea tumorii	prezentă	absentă
13. Consistenţă	variabilă	în general scăzută
14. Suprafaţă de secţiune	uniformă	variabilă (hemoragii, necroze)
15. Tipul tisular (în comparaţie cu ţesutul de proveniență)	omogen, matur	heterolog, imatur
16. Celularitate	adesea săracă	bogată
17. Mărimea şi forma celulară	regulată, izomorfă	neregulată, polimorfă
18. Atipii celulare	absente	frecvente

Scanned with OKEN Scanner

19. Mitoze, număr şi tip	rare, tipice	frecvente atipice
20. Cromatina	regulat distribuită	neregulată, zone dense şi laxe
21. Cromozomii (conţinut în ADN)	euploidie	adesea aneuploidi e cu anomalii cromozomiale
22. Nucleolul	corespunzător celulelor din ţesutul de origine	de mărime variabilă, adesea evident.
23. Raportul nucleoplasmatic	corespunzător celular din ţesutul de origine	deplasat în favoarea nucleului
24. Colorabilitatea citoplasmei	corespunzător celulelor din ţesutul de origine	frecvent bazofilă prin creşterea ARN
25. Enzime celulare	corespunzător celulelor din ţesutul de origine	frecvent diminuate

II. DISEMINAREA ŞI METASTAZAREA

Metastaza este o caracteristică de bază a tumorilor maligne. Tumorile benigne nu dau metastaze. Metastaza reprezintă implantele tumorale la distanţă de tumora primitivă. Invazia canceroasă înlesneşte pătrunderea tumorii în vasele sanguine, limfatice şi cavităţile corpului. Cu rare excepţii, toate cancerele dau metastaze. Excepţiile cele mai importante sunt tumorile maligne ale celulelor gliale din sistemul nervos central (denumite glioame) şi carcinoamele bazocelulare din piele. Ambele forme, deşi reprezintă tumori invadante, carcinomul bazocelular fiind cunoscut mai de mult şi sub denumirea de ulcer invaziv (ulcus rodens), dau foarte rar metastaze. În general, cu cât o tumoră este mai voluminoasă, mai agresivă şi cu o creştere mai rapidă, cu atât apar mai frecvent şi mai rapid metastazele. La această regulă există excepţii, deoarece unele tumori mici, bine diferenţiate, incapsulate dau adesea metastaze, în timp ce alte tumori cu creştere rapidă rămân mult timp localizate.

Diseminarea cancerului poate avea loc prin una din următoarele patru căi: 1. însămânţarea directă a cavităţilor corpului sau a suprafeţelor; 2. transplantarea; 3. diseminarea limfatică; 4. embolia prin vasele sanguine.

1. **Însămânţarea cavităţilor corpului şi a suprafeţelor** are loc de câte ori o tumoră malignă pătrunde într-un "câmp deschis". Cel mai des, însămânţarea se face în peritoneu dar poate avea loc şi în pleură, pericard, spaţiul subarahnoidian sau articular. Această însămânţare este foarte caracteristică pentru carcinoamele ovarului, când toată suprafaţa peritoneului poate fi acoperită de mase neoplazice, care însă nu pătrund în interiorul viscerelor.

2. **Transplantarea** reprezintă o modalitate utilizată în cancerul experimental la animale; fragmente tumorale pot fi astfel transplantate de la un

Scanned with OKEN Scanner

animal la altul. La om transplantarea are un rol redus. Au fost descrise foarte rare cazuri de transplantări de celule tumorale de-a lungul traiectului acului prin care s-a făcut biopsia prin aspiraţie din masa tumorală.

3. **Diseminarea limfatică** reprezintă *calea cea mai frecventă de metastazare a carcinoamelor*. Trebuie menţionat însă că şi sarcoamele se pot disemina prin limfatice. Celulele tumorale pătrund în canalele limfatice, dând embolii în ganglionii regionali.

Invazia ganglionară urmează căile naturale de drenare: carcinoamele sânului apar de obicei în pătratul supero-extern, de unde se răspândesc în ganglionii axilari. Carcinoamele mamare din pătratul inferior se răspândesc prin limfaticele situate de-a lungul arterelor mamare interne. Carcinoamele bronhopulmonare dau metastaze în ganglionii perihilari, traheobronhici şi mediastinali. Celulele tumorale pot însă ocoli ganglionii regionali, atunci când canalele limfatice respective sunt fibrozate, dând metastaze discontinui.

Ganglioni regionali servesc ca barieră în calea diseminării, pentru o anumită perioadă, după care metastazarea se continuă la alte grupe ganglionare.

4. **Diseminarea hematogenă** este tipică **pentru sarcoame** dar apare frecvent şi în carcinoame.

Diseminarea pe cale hematogenă în sarcoame se explică prin faptul că aceste tumori neavând - în general - vase cu pereţi proprii, ci lacune vasculare, celulele tumorale vin în contact imediat cu circulaţia sanguină.

Unele carcinoame au predilecţie pentru invazia venoasă, de exemplu carcinoamele renale invadează ramurile venei renale şi de aici pătrund în vena cavă inferioară. Carcinoamele hepatice pătrund adesea în circulaţia portală. Există de asemenea anumite localizări preferenţiale ale metastazelor; carcinoamele bronhice dau frecvent metastaze în suprarenale; metastazele cerebrale sunt mai des întâlnite în carcinoamele primitive pulmonare şi mamare. Unele organe sau ţesuturi ca: splina, muşchiul striat, miocardul, tiroida şi piela sunt *rareori* sediul metastazelor.

Baza biochimică a metastazelor se explică prin:

a) Celulele maligne *sunt mai puţin aderente* decât celulele normale.

1. Conţinutul în calciu al peretelui celulei maligne este mai scăzut decât al celulei normale.

2. Sarcina negativă a suprafeţei celulelor maligne este mai mare, încât celulele tind să se respingă.

b) Unele neoplazii produc hialuronidază, ceea ce facilitează invazia prin substanţa fundamentală.

III. RECIDIVA, PROGRESIA, MODIFICĂRILE REGRESIVE

Proprietatea tumorilor maligne de a se extinde la distanţă explică de ce postoperator pot rămâne celule tumorale din care se poate dezvolta o nouă

Scanned with OKEN Scanner

tumoră denumită *recidivă*. Uneori recidiva (dar şi metastazele) pot apare relativ târziu (recidive tardive). Deoarece majoritatea recidivelor şi metastazelor apar în primii ani după tratament, se consideră ca expresie a succesului terapeutic "durata de 5 ani", care reprezintă fie supravieţuirea după 5 ani, fie intervalul lipsit de tumoră sau recidivă.

Contrariul fazei de inactivitate tumorală este reprezentată de trecerea celulelor maligne într-o fază de creştere mai rapidă, denumită *progresie tumorală*. Progresia tumorală are un rol important în terapia tumorilor. De exemplu, unele tumori care sunt la început sensibile la terapie (radiaţii, citostatice, hormoni) devin mai târziu rezistente la terapie şi îşi accelerează creşterea. Explicaţia constă în faptul că s-au selecţionat noi clone tumorale mai nediferenţiate, rezistente la tratament şi cu capacitate proliferativă mai mare.

Relativ frecvent apar în centrul tumorilor şi a metastazelor *modificări regresive*. Aceste modificări pot fi: fibroze, hemoragii, necroze şi calcificări. Necroza se explică prin insuficienţa irigaţiei sanguine, care nu mai poate ţine pasul cu proliferarea rapidă a celulelor tumorale. Hemoragiile apar prin necroza pereţilor vasculari. Calcificările reprezintă o caracteristică a unor anumite tipuri de tumori. De la cuvântul grecesc psammos = nisip, calcificările tumorale se numesc psamoame sau calcosferite. Astfel de psamoame apar frecvent în menigioame, în carcinomul ovarian sau în carcinomul papilar al tiroidei. Calcosferitele pot avea semnificaţie diagnostică chiar în metastaze (de ex. de la un carcinom ovarian sau tiroidian).

IV. CONSECINŢE LOCALE ŞI GENERALE ALE TUMORILOR

Urmările locale şi generale ale tumorilor pot avea o mare însemnătate, deoarece, uneori, tumorile se evidenţiază clinic datorită tocmai acestor urmări. În special în tumorile organelor interne apariţia primelor simptome este corelată cu localizarea tumorală şi cu viteza de creştere. Deoarece simtomele apar relativ târziu, terapia acestor tumori rămâne adesea fără succes.

Printre cele mai importante consecinţe ale prezenţei tumorilor menţionăm:

Stenozele se însoţesc de tulburări mari, de ex. stenozele bronhice duc, datorită hipoventilaţiei, la atelectazie pulmonară, retenţie de mucus şi inflamaţie. Stenozele tubului digestiv (esofag, stomac) detrmină tulburări de nutriţie sau apariţia ileusului (prin stenoză intestinală). Stenozele căilor biliare produc icter mecanic.

Ulceraţiile, datorită necrozelor şi infiltraţiilor tumorale pot da hemoragii (hemoptizie, în cancerul bronhic, hematemeză, în cancerul gastric, hematurie, în cancerul renal sau al vezicii urinare).

Fistulele rezultă din infiltrarea şi necroza tumorală.

Printre **manifestările generale** ale tumorilor menţionăm: caşexie neoplazică şi sindroamele paraneoplazice.

Scanned with OKEN Scanner

Caşexia neoplazică rezultă prin: pierderea apetitului; stenoze esofagiene sau gastrice cu imposibilitatea de aport alimentar; pierderi de proteine ca în tumorile ulcerate ale colonului; tulburări metabolice generale cu bilanţ azotat negativ; infecţii secundare; resorbţia materialului tumoral necrotic.

Sindroamele paraneoplazice reprezintă efectul metabolismului şi al funcţiilor secretorii specifice ale celulelor neoplazice. Aceste efecte se datorează extinderii tumorale şi structurii histologice a tumorilor, cedează după îndepărtarea tumorii dar revin odată cu apariţia metastazelor şi a recidivelor.

Sindroamele paraneoplazice se manifestă prin: 1. modificări hematologice (leucocitoză, anemie hemolitică, poliglobulie şi pancitopenie); 2. sindroame cardiovasculare (tromboflebite şi endocardite abacteriene); 3. tulburări metabolice (boala Cushing, hipoglicemie, sindromul pierderii de sare cu hiponatremie, hipocalcemie); 4. modificări neurologice şi musculare (dermatomiozită, miopatii, neuropatii); 5. modificări cutanate (acanthosis nigricans). Cele mai cunoscute sunt sindromele paraneoplazice endocrine, când tumorile (de ex. carcinoamele bronhice, pancreatice sau timice) elaborează şi pun în libertate hormoni peptidici care au acţiuni hormonale (de ex. acţiunea ACTH sau a hormonului paratiroidian) determinând apariţia unor boli endocrine.

Sindroamele paraneoplazice pot reprezenta primul simptom al unei tumori maligne, care să conducă pe bolnav la medic.

V. GRADUL DE DIFERENŢIERE ŞI STADIALIZAREA CANCERULUI

Din punct de vedere clinic este foarte important să se poată determina agresivitatea şi extinderea tumorală.

Gradul de diferenţiere este aprecierea agresivităţii tumorale sau a malignităţii care se bazează pe diferenţierea morfologică a celulelor tumorale şi numărului de mitoze.

Stadializarea cancerului se exprimă prin mărimea tumorii primitive, extinderea la ganglionii regionali şi prezenţa sau absenţa metastazelor.

În vederea stabilirii gradului de diferenţiere, neoplasmele se împart în gradele I - IV evoluând paralel cu creşterea anaplaziei celulare şi a numărului de mitoze. Criteriile specifice pentru gradele individuale variază cu fiecare formă de neoplazie. Din nefericire, există încă multe neajunsuri în stabilirea gradului de diferenţiere tumorală, care poate varia cu durata evoluţiei sau de la o regiune la alta a tumorii, zonele bine diferenţiate putând coexista cu teritorii anaplazice. Unele tumori pot debuta cu aspecte microscopice bine diferenţiate, pentru a evolua ulterior spre anaplezie. Există de asemeni neconcordanţe între aspectul histologic, care poate fi benign şi comportamentul biologic care apare agresiv şi distructiv.

Stadializarea cancerului se bazează pe sistemul TNM (T = tumoră primară; N = adenopatie regională (N = ganglion limfatic - engl. "node"); M = metastază). Odată cu creşterea mărimii, tumora primară este încadrată de la T_1

Scanned with OKEN Scanner

la T_4. N_0 indică absenţa metastazelor regionale N_1 şi N_2 confirmă prezenţa metastazelor în grade diferite în ganglioni regionali. M_0 desemnează absenţa metastazelor la distanţă M_1 şi M_2 atestă prezenţa metastazelor la distanţă.

VI. TUMORI CU INFILTRARE LOCALĂ (TUMORI INTERMEDIARE)

Aceste tumori se caracterizează printr-o creştere infiltrativă locală, dar prezintă cu totul excepţional metastaze.

Cea mai frecventă tumoră epitelială infiltrativă este ***bazaliomul (carcinomul bazocelular)*** situat pe pielea feţei. Bazoliomul prezintă o ulceraţie la început superficială şi o infiltrare marcată în ţesuturile profunde, putând ajunge până la distrugeri osoase (ulcus rodens). Spre deosebire de carcinoame, metastazele se întâlnesc foarte rar în bazaliom. Microscopic celulele bazaliomului sunt asemănătoare cu celulele bazale din epiderm, cu o polimorfie nucleo-citoplasmatică foarte redusă. Un comportament biologic asemănător cu infiltrare şi distrugere tisulară locală îl are ***ameloblastomul*** (adamantinomul), tumoră derivată din organul embrionar al dintelui.

Carcinoidul intestinal şi bronhic aparţin de asemeni grupei de tumori infiltrative, dând rareori metastaze. Această tumoră îşi are originea în celulele sistemului APUD (vezi Patologia sistemului endocrin), formează peptide şi stochează amine biogene.

Dintre tumorile infiltrative ale ţesutului conjunctiv menţionăm ***tumora desmoidă,*** care apare în special în fasciile peretelui abdominal. Microscopic prezintă un tablou asemănător unui fibrom bogat celular dar manifestă o marcată creştere infiltrativă, ceea ce impune excizia chirurgicală la distanţă, în ţesutul sănătos.

În glandele salivare se găsesc tumori cu o situaţie intermediară între tumorile benigne şi cele maligne. În acest grup intră ***tumorile mucoepidermoide*** şi ***tumorile cu celule acinoase*** care prezintă o capsulă periferică (ca şi tumorile benigne) dar au capacitatea de infiltrare în ţesutul înconjurător şi, rareori, dau metastaze (ca şi tumorile maligne).

VII. APARIŢIA UNI ŞI MULTICENTRICĂ A TUMORILOR = BOLI MALIGNE SISTEMICE

Tumorile benigne se dezvoltă de obicei într-un singur loc, dar nu rareori pot prezenta sedii de dezvoltare multiple. Exemple tipice sunt: *fibromul* cu punct de plecare dintr-un singur loc şi *fibromatoza* care apare nodular, cu mai multe sedii. *Uterul miomatos* prezentând noduli multipli este un alt exemplu. De asemenea, *lipomul* se dezvoltă într-un singur loc, în timp ce *lipomatoza* apare cu sedii multiple.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul tumorilor maligne, dezvoltarea uni sau multicentrică poate avea consecinţe terapeutice importante. La om, cancerul poate apare fie dintr-o singură zonă neoplazică, fie din confluenţa mai multor sedii neoplazice. O metastază limfatică precoce poate simula o tumoră primitivă de dimensiuni mici. Există însă dovezi că boala canceroasă poate debuta prin focare *multiple*. În acest sens, menţionăm cancerele cutanate multiple are feţei după expunere cronică la radiaţii, carcinoamele multiple intestinale care apar pe terenul unei polipoze familiale multiple, cancerul hepatic cu focare multiple dezvoltate pe terenul unei ciroze hepatice. În epiteliul de tranziţie al căilor urinare pot apare de asemenea tumori multiple, concomitent sau succesiv.

În anumite organe, ca măduva osoasă, ganglionii limfatici şi sistemul nervos central tumorile au adesea caracter difuz. Astfel, în sistemul nervos central se pot găsi gliome (tumori gliale) delimitate dar şi glioame difuze. În ganglionii limfatici se întâlnesc frecvent proliferări tumorale difuze. În sistemul hematopoietic, leucemiile reprezintă afecţiuni tumorale maligne cu caracter difuz. *Aceste afecţiuni maligne poartă denumirea de boli de sistem.*

VIII. FORME PARTICULARE DE TUMORI ŞI NEOFORMAŢII PSEUDOTUMORALE

În corelaţie cu malformaţiile, regenerarea şi hiperplazia apar uneori neoformaţii prin exces, despre care este dificil de spus dacă au caracter pur tumoral sau tumoral-asemănător. Există de asemenea neoformaţii pseudotumorale corelate cu creşterea care se deosebesc atât ca provenienţă cât şi ca potenţă evolutivă de tumorile propriu-zise.

1. TERATOAMELE

Reprezintă tumori sau hiperplazii tisulare pseudotumorale care au ca punct de plecare celulele multipotente. Această concluzie se bazează pe faptul că în teratoame găsim ţesuturi care aparţin diferitelor sisteme tisulare. În funcţie de gradul de maturizare pe care îl ating ţesuturile, deosebim *teratoame mature* (adulte şi *teratoame embrionare* formate din ţesuturi *embrionare, imature.*

Sediul principal al teratoamelor este în glandele germinale, dar se pot găsi, mai rar, în mediastin, retroperitoneal şi în craniu.

Teratoamele ovarului sunt de obicei mature şi benigne. Cele mai dese sunt chistele dermoide, formate dintr-o cavitate chistică, incapsulată, conţinând în interior depozite de sebum şi păr. Microscopic, peretele este delimitat de un epiteliu pavimentos cheratinizat, cu glande sebacee şi foliculi piloşi. Adesea se pot găsi şi alte ţesuturi: muşchi, ţesut gras, cartilagiu, dinţi, ţesut glial. **Teratoamele testiculare** sunt de obicei maligne. Constau predominant din diferite ţesuturi embrionare imature, în special epiteliu glandular imatur. Uneori se poate găsi şi ţesut corial (placentar imatur), ceea ce explică formarea de gonadotropină corionică de către aceste tumori.

Scanned with OKEN Scanner

Se consideră că unele teratoame derivă din incluzii embrionare iar altele din celulele multipotente care nu se mai diferenţiază în cursul embriogenezei.

2. TUMORI EMBRIONARE

Sunt tumori care derivă din celulele incomplet diferenţiate, care însă *nu* mai sunt pluripotente, ale unei schiţe de organ sau ale unui organ. Prin aceasta, tumorile embrionare se deosebesc atât de teratoamele provenite din celulele pluripotente, cât şi de tumorile adultului, care au punctul de plecare în ţesuturile diferenţiate. În cazul tumorilor embrionare, debutul transformării maligne are loc în cursul maturizării organelor şi ţesuturilor. Din această cauză, tumorile embrionare se observă încă de la naştere sau în primele luni de viaţă. Printre tumorile embrionare menţionăm:

Nefroblastomul (Tumora Wilms) reprezintă o tumoră malignă provenită din nefroblaste, conţinând zone epiteliale şi mezenchimale. Se pot găsi rudimente de tubi renali şi schiţe de glomeruli. Componenta mezenchimală poate fi imatură sau poate prezenta zone de cartilagiu şi os sau, uneori, resturi de fibre musculare striate.

Neuroblastomul este o tumoră embrionară provenită din medulo-suprarenală sau din sistemul nervos simpatic. Metastazele se pot localiza predominant în ficat (tipul Pepper) sau în schelet (tipul Hutchinson). Microscopic se găsesc alături de neuroblaste imature, prelungiri în pislă ale celulelor nervoase (neuropil) precum şi celule ganglionare nervoase complet diferenţiate. Există cazuri în care găsim numai celule ganglionare nervoase complet diferenţiate. Acestea nu dau metastaze şi au un prognostic bun.

Meduloblastomul este o tumoră malignă cerebrală formată din celule mici, imature, sărace în citoplasmă, rotunde sau alungite. Apare în special la copil, în apropierea cerebelului.

Retinoblastomul este o tumoră malignă, neurogenă, a ochiului. Constă din celule imature, aranjate în rozetă. Poate apare familial.

Dintre tumorile embrionare mai fac parte: *hepatoblastomul* (situat în ficat) şi *rabdomiosarcomul embrionar* care apare în special în tractul urogenital şi la nivelul ochiului. Rabdomiosarcomul dezvoltat în vezica urinară sau în vagin este denumit *sarcom botrioid* din cauza asemănării cu un ciorchine de strugure. Este foarte malign.

3. HAMARTOAMELE

Sub acest nume sunt reunite modificări tisulare, tumoral-asemănătoare, cu creştere locală tisulară în exces, reprezentând "un defect de ţesătură al naturii" sau o *disembrioplazie*. Deşi au primit terminaţia "om", nu reprezintă în realitate tumori propriu-zise ci malformaţii. Cu toate acestea sunt menţionate în clasificarea generală a tumorilor. Astfel de pseudotumori sau hamartoame apar pe piele sub formă de *nevi*. Nevii pot fi formaţi din vase (naevus flammeus), din păr (nevul pilos) sau din sistemul celular pigmentare (nev pigmentar). Hamartoame se mai pot găsi şi în alte ţesuturi sub formă de noduli cartilaginoşi pseudotumorali în plămân sau de noduli osoşi *(exostoze)*

Scanned with OKEN Scanner

la nivelul oaselor. De la cuvântul grecesc pentru petele lenticulare cutanate, hamartoamele se mai numesc şi *facomatoze.*

Coristomul este o pseudo-tumoră asemănătoare hamartomului, de care se deosebeşte prin faptul că provine din ţesuturi străine organului din care se dezvoltă, de ex. incluziile de suprarenală în rinichi sau rabdomiomul pulmonar.

4. TUMORI DIN RESTURI EMBRIONARE

Provin din ţesuturi prezente în cursul embriogenezei, dar care spre deosebire de ţesuturile normale nu dispar. Reprezintă *malformaţii vestigiale.* Astfel de resturi embrionare pot apare sub formă de: chisturi branhiale, chisturi de canal tireoglos, resturi de canal omfalo-enteric etc. Menţionăm dintre tumorile provenite din resturi embrionare:

Cordomul provenit din resturi ale coardei dorsale; este format din celule mari, clare, veziculoase, asemănătoare celulelor coardei dorsale (celulare fizalifore de la cuvintele greceşti: "phisalis", băşică, veziculă şi "pharos", purtător).

Craniofaringiomul situat în sau deasupra hipofizei. Deşi este histologic benign, craniofaringiomul are urmări grave datorită localizării hipofizare. Constă din benzi de ţesut epitelial separate prin fibre conjunctive; poate prezenta chiste şi calcificări. Provine din resturi ale pungii lui Rathke, care în cursul embriogenezei participă la formarea hipofizei anterioare.

Ameloblastomul este o tumoră infiltrantă local la nivelul maxilarelor provenită din resturi ale mugurelui dentar.

5. TUMORI DE GRANULAŢIE

Reprezintă neoformaţii provenite prin exces de formare tisulară în cadrul regenerării sau a dezvoltării ţesutului de granulaţie, cu foarte frecvente celule gigante. Se găsesc de asemeni abundente depozite de hemosiderină, care dau o culoare brună acestor pseudotumori. Acest ultim aspect a dat denumirea mai veche de "tumori brune". Astfel de proliferări tisulare nodulare sau cu aspecte papilifere se găsesc la tecile tendinoase sau în articulaţii, fiind cunoscute ca *sinovite vilonodulare.* Leziuni similare apar la nivelul gingiei, unde sunt denumite *epulis* sau la oase (aşa-zisul anevrism osos şi în hiperparatiroidism). Leziunile osoase din hiperparatiroidism nu trebuie confundate cu tumora cu celule gigante osoase, care, în funcţie de gradul de malignitate, poate da metastaze.

6. HIPERPLAZIA NODULARĂ, TUMORILE HIPERPLAZIOGENE

Deşi hiperplaziile şi tumorile sunt în principiu entităţi separate, există şi forme de trecere între hiperplazie şi tumori. Aceste forme de trecere au importanţă în glandele endocrine, unde putem găsi atât hiperplazii difuze cât şi hiperplazii nodulare. Aceste hiperplazii nodulare pot fi funcţionale - adică secretă hormoni şi pot fi autonome, adică nu mai sunt supuse mecanismelor de feed-back. De exemplu, în corticosuprarenală, în hipofiză şi în tiroidă, se

Scanned with OKEN Scanner

poate găsi fie o hiperplazie difuză, fie un adenom, fie o hiperplazie nodulară multiplă. Această hiperplazie nodulară multiplă sau adenomatoză poate avea caracter funcţional dând tablouri clinice variate: respectiv boală Cushing, semne de hiperpituitarism sau guşă.

IX. NOMENCLATURA ŞI CLASIFICAREA TUMORILOR

Nomenclatura tumorilor se face pe baze histogenetice şi citogenetice. Terminaţia "om" înseamnă tumoră. Tumorile benigne sunt denumite prin adăugarea terminaţiei "om" la numele tipului celular sau tisular; de exemplu tumora benignă a ţesutului fibros este numită fibrom, tumora benignă a ţesutului fibros este denumită fibrom, tumora benignă a ţesutului adipos este denumită lipom, a ţesutului osos, osteom, etc. Pentru tumorile benigne de origină epitelială problema denumirii este ceva mai dificilă. Terminaţia "om" se păstrează şi la tumorile epiteliale benigne, care însă se clasifică după criterii variabile: citogenetice, microscopice sau macroscopice.

Nomenclatura tumorilor maligne urmează aceeaşi schemă ca şi pentru neoplaziile benigne. Cancerele ţesutului mezenchimal poartă denumirea de *sarcoame* (sarcos = cărnos). Astfel, tumora malignă a fibrocitelor este fibrosarcomul, tumora malignă a ţesutului gras este liposarcomul. Tumorile maligne ale ţesuturilor epiteliale sunt denumite *carcinoame*.

În tabelul 7.2. este prezentat un exemplu de clasificare a tumorilor.

Tabelul 7.2.

Clasificarea histogenetică a tumorilor*		
Ţesutul	Tumora benignă	Tumora malignă
Ţesut conjunctiv		
Ţesut conjunctiv adult	Fibrom	Fibrosarcom
Ţesut conjunctiv embrionar	Mixom	Mixosarcom
Cartilagiu	Condrom	Condrosarcom
Os	Osteom	Osteosarcom
Ţesut gras	Lipom	Liposarcom
Muşchi		
Neted	Leiomiom	Leiomiosarcom
Striat	Rabdomiom	Rabdomiosarcom
Endoteliu		
Vase limfatice	Limfangiom	Limfangiosarcom
Vase sanguine	Hemangiom	Hemangiosarcom

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea histogenetică a tumorilor*		
Ţesutul	Tumora benignă	Tumora malignă
Ţesut limfoid	Limfom benign (cu totul excepţional şi discutabil)	Limfom malign
Măduvă osoasă	Nu există	Leucemii
Ţesut nervos		
Teaca nervoasă	Neurinom	Sarcom neurogenic
Ţesut glial	Gliom	Gliom
Celule nervoase	Nu există	Neuroblastom
Epiteliu		
Epiteliu pavimentos	Papilom	Carcinom epidermoid
Epiteliu tranziţional	Papilom	Carcinom cu celule tranziţionale
Epiteliu glandular	Adenom	Adenocarcinom
Celule hepatice	Hepatom benign	Hepatom malign
Glande sudoripare	Hidradenom	Carcinom hidradenoid

* din acest tabel au fost intenţionat omise numeroase tipuri tumorale care vor fi discutate la capitolele respective de patologie specială.

1. TUMORI ALE ŢESUTURILOR MEZENCHIMALE

a) ŢESUTUL CONJUNCTIV

FIBROAMELE

Sunt tumori benigne ale ţesutului conjunctiv, de obicei unice, bine delimitate.

FIBROMATOZELE

Reprezintă neoformaţii mai puţin bine delimitate. Unele fibromatoze prezintă o creştere agresivă şi distructivă, dar, spre deosebire de tumorile conjunctive maligne, nu dau metastaze.

Varietăţi de fibroame:

FIBROMUL DUR, adesea pediculat, bine încapsulat, format din celule conjunctive adulte, cu foarte bogat ţesut conjunctiv dens.

FIBROMUL MOALE, benign, adesea pediculat, constă din ţesut conjunctiv matur, cu dispoziţie laxă, frecvent amestecat cu ţesut gras.

Dermatofibromul este localizat în derm, constă din fibroblaste, cu colagen în cantitate variabilă, vase subţiri şi un număr variabil de histiocite care pot acumula lipide şi fier.

Scanned with OKEN Scanner

Varietăţi de fibromatoze:

CHELOIDUL apare în legătură cu traumatismele sau cu cicatricile; în ţesutul conjunctiv format în exces, se găsesc fascicule din fibre conjunctive de degenerescenţă fibrinoidă.

FASCIITA NODULARĂ este o proliferare pornită de la fasciile superficiale, cu celule conjunctive şi fibre colagene în cantitate variabilă, între care se constată frecvent şi celule inflamatorii. Uneori, datorită proliferării marcate a celulelor conjunctive, poate apare un tablou pseudosarcomatos (fasciita nodulară pseudosarcomatoasă). Localizări preferenţiale: trunchi, regiunea cervicală, extremităţile superioare.

FIBROMATOZA PALMARĂ este o proliferare nodulară a ţesutului conjunctiv din aponevroza palmară, care în stadiile tardive poate duce la contractura mâinii (boala Dupuytren).

FIBROMATOZA ABDOMINALĂ (TUMORA DESMOIDĂ) reprezintă o proliferare a fibreblastelor, agresivă local şi infiltrativă cu punct de plecare din apenevroza muşchiului drept abdominal; se deosebeşte de fibrosarcom prin absenţa polimorfiei nucleare şi a metastazelor.

FIBROMATOZA AGRESIVĂ (DESMOIDUL EXTRAABDOMINAL) este asemănătoare fibromatozei abdominale, având punctul de plecare cel mai frecvent în fasciile şi aponevrozele centurii scapulare.

TUMORILE MALIGNE (FIBROSARCOAMELE)

Prezintă la secţionare un aspect albicios, moale, cărnos. Nucleii sunt polimorfi cu un număr variabil de mitoze. Fibrosarcoamele puţin diferenţiate au cantitate foarte redusă de fibre colagene. Celulele au formă de fus (sarcom fuzocelular).

b) ŢESUTUL GRAS

LIPOMUL

Este tumora benignă a ţesutului gras. Constă din noduli formaţi din ţesut gras matur deosebit de ţesutul gras normal doar printr-o septare prin fibre conjunctive fine şi vase. La secţionare este gălbui. Lipoamele pot fi multiple şi pot atinge dimensiuni mari. Se localizează cel mai frecvent subcutanat.

LIPOSARCOMUL

Reprezintă tumora malignă a ţesutului gras. Conţine celule grase imature (lipoblaşti), o mare bogăţie celulară cu atipii şi mitoze şi zone *mixomatoase întinse*. Unele zone din liposarcoame pot fi constituite exclusiv din celule imature şi teritorii mixoide, ceea ce face dificilă stabilirea originii tumorale (din lipoblaste). Macroscopic are un aspect umed, lucios, mucinos. Localizările principale sunt la extremităţi şi în ţesutul gras retroperitoneal.

c) ŢESUTUL MUSCULAR

LEIOMIOMUL

Este o tumoră benignă a ţesutului muscular neted. Adesea coexistă cu proliferarea ţesutului conjunctiv (leiomiofibrom). Apare ca noduli duri, albicioşi, formaţi din fibre musculare netede împletite. Centrul leiomiomului poate prezenta modificări regresive: degenerescenţă hialină, lichefiere,

Scanned with OKEN Scanner

necroză şi calcificări. Microscopic se observă fascicule de fibre musculare netede mature. Localizarea principală este uterul, mai rar în esofag, stomac, intestin.

LEIOMIOSARCOMUL

Este o tumoră malignă a ţesutului muscular neted. Se întâlneşte în uter şi mai rareori în stomac, intestin sau peretele vezicii urinare. Macroscopic este de consistenţă moale, neprecis delimitat, infiltrant. Microscopic, celulele prezintă nuclei fuziformi, cu mitoze frecvente; formarea de fibre este redusă. Mioamele bogat celulare şi miosarcoamele cu fibre abundente pot prezenta tablouri microscopice relativ asemănătoare. Totalitatea semnelor histologice de malignizare şi comportamentul faţă de ţesutul înconjurător permit însă diagnosticul lor diferenţial.

RABDOMIOMUL

Tumora benignă a musculaturii striate este extrem de rar.

RABDOMIOSARCOMUL

Tumora malignă a musculaturii striate, este ceva mai frecvent. Prezintă adesea celule monstruoase, cu mulţi nuclei, uneori diferenţiere fibrilară cu striaţii. O varietate, rabdomiosarcomul embrionar se poate găsi şi în organele fără musculatură striată (vezica urinară, vagin, rinichi, orbită). În aceste cazuri este vorba de tumori ale mezenchimului imatur, ale cărei celule pot evolua spre fibrele musculare striate.

d) VASELE SANGUINE

Neoformaţiile benigne ale vaselor sunt denumite *angioame*. Unii autori consideră angioamele ca hamartoame (malformaţii).

În funcţie de tipul vascular se observă următoarele varietăţi:

ANGIOMUL ARTERIAL

(Sau racemos) este format din vase de tip arterial sau artero-venos, de aspect şerpuit, cu sediul în special la nivelul capului.

HEMANGIOMUL CAPILAR

Constă din capilare de calibru variat. au o culoare roşie deschisă sau violacee. Sunt localizate predominant pe piele sau în zonele cutaneo-mucoase.

HEMANGIOMUL CAVERNOS

Apare mai frecvent în ficat şi în măduva corpurilor vertebrale. Este constituit din spaţii largi pline cu sânge venos sau cu trombi organizaţi şi calcificaţi.

O formă specială de tumori vasculare benigne o constituie **TUMORA GLOMICĂ**. Apar preferenţial la degete, sub formă de mici noduli dureroşi constituiţi din lumene vasculare înconjurate de manşoane de celule musculare epitelioide, de aspect tumefiat. Tumora derivă din glomusul normal care constituie o formaţiune neuromusculară prin care se anastomozează arteriolele cu venulele.

ANGIOSARCOAMELE

Reprezintă tumora vasculară malignă. Dintre angiosarcoame fac parte: hemangioendotelismul malign (când spaţiile vasculare sunt tapetate de celule endoteliale) şi hemangiopericitomul malign (când sunt constituite din celule

Scanned with OKEN Scanner

parietale sau pericite). Hemangioendoteliomul malign se găseşte în special în ficat.

e) VASELE LIMFATICE

Tumorile vaselor limfatice sunt denumite *limfangioame*. Apar în special în piele şi mucoase. În cazul dilatării chistice a vaselor limfatice tumora este denumită *limfangiom cavernos sau chistic,* determinând mărimea de volum a organismului în care se localizează, de ex. în buze (macrocheilie) sau în limbă (macroglosie). Localizarea la gât este mai frecventă la nou-născut, unde dă *limfangiomul chistic congenital al gâtului* (sau hygroma chistic).

2. *TUMORILE ŢESUTURILOR EPITELIALE*

a) TUMORI EPITELIALE BENIGNE

1. PAPILOMUL

Este tumora benignă a epiteliilor pavimentoase stratificate (piele, mucoasa bucală, corzi vocale, anus, mucoasa căilor urinare - uroteliu). Este pediculat sau cu baza de implantare largă, neted sau rugos, unic sau multiplu.

Microscopic, se constată proliferarea epiteliului care apare îngroşat şi plicaturat, constituind o proeminenţă în evantai, ale cărei nervuri sunt formate de crestele interpapilare epidermice, alungite şi subţiate. Îngroşarea stratului cornos al epidermului este denumită hipercheratoză; cheratinizarea incompletă este denumită paracheratoză; îngroşarea stratului malipighian (sau spinos) este denumită hiperacantoză.

2. POLIPUL

Este tumora benignă a epiteliilor cilindrice (stomac, intestin, endometru). Este pediculat sau sesil, neted, vegetant sau ulcerat. Microscopic este constituit din epiteliu cilindric proliferat, dispus pe un ax conjunctivo-vascular. Proliferarea epiteliului cilindric se poate asocia cu neoformarea de glande (polip adenomatos). Polipii pot fi multipli ca în sindromul Peutz-Jeghers (polipoza tractului digestiv asociată cu pigmentare melanică a feţei şi buzelor).

Tumora viloasă reprezintă o formă particulară de polipi, localizată în rect. Macroscopic are o bază largă şi suprafaţa vegetantă cu numeroase ramificaţii arborescente, subţiri, de consistenţă moale. Microscopic, se observă axe conjunctivo-vasculare acoperite de un epiteliu cilindric, mucosecretor. Se poate maligniza. Absenţa celulelor tumorale în submucoasă şi musculara mucoasei intactă exclud malignizarea.

3. ADENOMUL

Constituie tumora benignă a ţesuturilor glandulare. Este separat de ţesutul din jur printr-o capsulă fibroasă. În constituirea adenomului alături de epiteliul glandular poate participa şi ţesutul conjunctiv. În acest caz este vorba de un *fibroadenom.* Lumenul tubilor glandulari din adenom poate fi dilatat rezultând un *chistadenom*. În funcţie de produsul de secreţie elaborat de epiteliul glandular din chiste, chistadenomul poate fi *seros* sau *mucinos.* În interiorul chistelor,

Scanned with OKEN Scanner

epiteliul poate prolifera, formând muguri epiteliali, ramificaţi, de aspect papilifer, aşa cum găsim în *chistadenomul papilar al ovarului.*

b) TUMORI EPITELIALE INTERMEDIARE

Sunt constituite dintr-un grup de tumori cu comportament biologic special, situate între tumorile benigne şi cele net maligne. Se caracterizează printr-o creştere infiltrativă locală, dar dau rareori, metastaze la distanţă. Din acest grup fac parte: *carcinomul bazocelular* (bazaliomul) pielii, *adenomul bronhic* şi *carcinoidele tubului digestiv.* Macroscopic au un aspect foarte uşor proeminent, în general turtit. Se ulcerează şi invadează în profunzime.

c) TUMORI EPITELIALE MALIGNE

Tumorile epiteliale maligne sunt denumite *carciriome* şi constituie aproximativ 90% din totalitatea tumorilor maligne.

Macroscopic, carcinomele pot prezenta trei forme:

1. Forma vegetantă, de aspect polipos, înmugurit, proeminând pe suprafaţa organelor sau în interiorul lor, cu o bază de implantare subţire, pediculată sau largă. Zona neoplazică poate fi compactă sau friabilă, formată din prelungiri viloase care se necerozează şi se elimină. Eliminarea acestor mase detrmină apariţia de ulceraţii şi hemoragii.

2. Forma ulcerativă, caracterizată printr-o excavaţie sau un crater central, cu fundul plin de mase necrotice. Marginile ulceraţiei sunt formate de mase tumorale proeminente, vegetante.

3. Forma infiltrativă se traduce prin îngroşarea şi induraţia treptată a ţesutului în care se dezvoltă carcinomul. Pe măsură ce tumora se extinde, determină retracţia ţesutului invadat sau poate duce la stenoze dacă se dezvoltă în organe ca stomacul sau intestinul.

Microscopic se deosebesc următoarele aspecte:

1. **Carcinoame nediferenţiate**

La aceste cancere nu se poate preciza tipul de celule din care provine tumora malignă. Plajele neoplazice amintesc numai dispoziţia şi aranjamentul celulelor epiteliale, motiv pentru care sunt denumite celule carcinomatoase. În funcţie de raportul între teritoriile neoplazice şi stromă (ţesutul vasculo-conjunctiv dintre zonele tumorale) carcinoamele se împart în: 1. *carcinoame simple (solide)* în care găsim o proporţie egală între zonele tumorale şi stromă; 2. *Carcinoame medulare* unde predomină zonele carcinomatoase, ceea ce dă tumorei o consistenţă moale, asemănătoare celei a măduvei spinale; 3. *carcinoame schiroase* în care se constată o predominanţă netă a ţesutului conjunctiv, celulele tumorale fiind răspândite în şiruri unicelulare. Acest tip de cancere se găseşte în special în stomac şi mamelă.

O formă particulară de carcinom nediferenţiat este *carcinomul microcelular* format din celule tumorale mici, cu citoplasmă puţină. Carcinomul microcelular se dezvoltă în epiteliul bronhic şi are un prognostic grav. Deoarece celulele tumorale sunt sărace în citoplasmă şi prezintă nuclei hipercromi, rotunzi sau alungiţi, au fost comparate cu boabele de ovăz. De aici derivă denumirea acestor tumori de "carcinoame în bob de ovăz".

Scanned with OKEN Scanner

2. **Carcinoame epidermoide**

Carcinoamele cu punct de plecare în epiteliul pavimentos stratificat reproduc în mare măsură structura celulelor epiteliale. Tumora este formată din lobuli constituiţi din celule malpighiene cu desmozomi. Cordoanele tumorale prezintă spre exterior, la contactul cu stroma, celule asemănătoare celulelor bazale din epiderm. Spre centrul cordoanelor neoplazice, celulele tumorale sunt asemănătoare celor din stratul spinos, putând evolua până la cheratinizare. Cheratina produsă de celule tumorale neputându-se elimina - aşa cum se întâmplă în epiteliul normal - se acumulează în centrul zonelor neoplazice. Apar astfel nişte formaţiuni constituite din cheratină denumite *perle cheratozice sau globi cheratozici.* Perlele cheratozice sunt de două feluri: 1. *ortocheratozice,* cu celule cheratinizate lipsite de nucleu formând în centrul perlei mase compacte de cheratină şi 2. *pracheratozice,* când celulele încărcate cu cheratină îşi păstrează nucleul. Carcinomul epidermoid cu perle cheratozice poartă denumirea de carcinom epidermoid cheratinizant sau spinocelular. Există numeroase forme de trecere între carcinomul epidermoid cheratinizant şi carcinoamele nediferenţiate.

Carcinomul epidermoid poate proveni şi din epitelii necheratinizate (de ex. carcinomul epidermoid bronşic de dezvoltă din epiteliul cilindric-ciliat). În acest caz are loc înaintea apariţiei tumorii o *metaplazie pavimentoasă* a epiteliului bronşic din care se dezvoltă carcinomul epidermoid.

O formă specială de carcinoame care au punctul de plecare în epiteliul necheratinizat se întâlneşte în faringe şi amigdale. Deoarece în această regiune epiteliul este strâns legat de ţesutul limfoid fără înterpunerea unei membrane bazale, apar tumori prezentând cordoane epiteliale înconjurate de ţesut limfoid. Aceste tumori sunt denumite *carcinoame limfoepiteliale.*

3. **Carcinoame cu celule de tranziţie**

Aceste tumori au punctul de plecare în epiteliul de tip tranziţional (uroteliu) situat în bazinetul renal, ureter şi vezică urinară. Aceste carcinoame apar din papiloame de care se dosebesc prin proliferarea epitelială marcată şi prin numărul crescut de mitoze.

4. **Adenocarcinoame**

Carcinoamele provenite din epiteliile cilindrice sau din organele glandulare prezintă o structură asemănătoare cu a glandelor. Aceste glande tumorale au un lumen central înconjurat de celule carcinomatoase cubice sau cilindrice, situate pe unul sau mai multe straturi. Uneori, în lumenul glandelor tumorale şi în celulele carcinomatoase poate apare mucus. Celulele tumorale încărcate cu mucus şi cu nucleul împins la periferie poartă denumirea de *celule în inel cu pecete (sau inel cu piatră).* Prin distrugerea acestor celule se eliberează mari cantităţi de mucus în care înoată celulele carcinomatoase. Această formă de adenocarcinom cu hipersecreţie de mucus poartă denumirea de *carcinoame mucosecretante sau mucipare.* Macroscopic, se constată pe suprafaţa şi la secţiunea acestor tumori mari cantităţi de mucus (de aici denumirea de *carcinoame gelatiniforme.*

Sediile cele mai frecvente ale acestor carcinoame sunt: stomacul, intestinul şi mamela.

Scanned with OKEN Scanner

În adenocarcinoame (de ex. în endometru) pot apare prin metaplazie, zone de epiteliu pavimentos. Acest tip de adenocarcinom este denumit *adenoacantom.*

5. **Forme speciale**

Pe lângă numeroase tipuri speciale de carcinom propriu anumitor organe, există câteva forme pe care le menţionăm:

Carcinosarcomul care conţine atât ţesut epitelial cât şi conjunctiv, ambele având caracter tumoral malign.

Cario-carcinomul este provenit din epiteliul placentar. Se întâlneşte după graviditate sau după avort. În această tumoră se păstrează proprietăţile celulelor citotrofoblastice şi sinciţiotrofoblastice, între altele formarea de gonadotropină corionică.

X. MECANISMELE CARCINOGENEZEI

Există o multitudine de trepte care conduc de la celula normală la celula malignă. Prima treaptă are loc într-o singură celulă, ceea ce însemnă că boala neoplazică este o *afecţiune monoclonală.* Mutaţia din prima celulă neoplazică este un proces aleatoriu. Orice factor etiologic creşte probabilitatea ca orice celulă să fie transformată neoplazic. Nu este însă cunoscut mecanismul exact de transformare.

A. ROLUL INSTABILITĂŢII GENETICE

1. **Rolul în transformarea iniţială**

a) Datorită instabilităţii genetice (aparent mai mare în strea neoplazică) apar celulele cu mutaţii. Unele din acestea sunt distruse prin perturbări metabolice sau mecanisme imune, dar o celulă va fi capabilă să prezintă un avantaj selectiv dând naştere unei subpopulaţii predominante.

b) cu timpul, procesul de selecţie conduce la apariţia unui număr mare de celule anormale cu proprietăţi neoplazice.

2. **Rolul consecutiv**

a) Fenotipul neoplazic este instabil. Cu timpul, odată cu progresarea procesului neoplazic, se dezvoltă o varietate de subclone care sunt la originea neoplasmului.

b) Heterogenitatea clonală se poate manifesta morfologic şi biochimic. Fiecare din subclone poate prezenta diferenţe mofologice, în elaborarea de produse speciale şi în antigenitate.

c) Celulele neoplazice prezintă o evoluţie clonală care permite selecţia celor mai agresive şi invazive clone. Datorită acestei evoluţii apar clone rezistente la toate mijloacele terapeutice.

3. **Ipoteza mutaţiilor**

a) Majoritatea neoplaziilor sunt asociate cu alterări transmisibile celulelor tumorale. Acest fapt înseamnă că transformarea unei celule normale într-o celulă neoplazică implică modificări în aparatul genetic *(mutaţii).* În aceste

Scanned with OKEN Scanner

modificări pot fi implicate: ereditatea, substanţele chimice, agenţii fizici, radiaţiile şi virusurile.

b) Majoritatea cercetătorilor admit că neoplaziile implică un proces multifactorial, cu mai multe etape ale mutaţiilor progresive din configuraţia genetică a celulelor. Ipoteza mutaţiilor este sprijinită de mai multe argumente.

1. Toţi carcinogenii (substanţe chimice, radiaţii, virusuri) sunt mutagene.
2. Mecanismele de reparaţie defective ale ADN, care au loc în xeroderma pigmentosa sunt asociate cu un risc crescut de neoplazie.
3. Neoplazia este o boală clonală.

B. ROLUL CARCINOGENILOR

1. O trăsătură constantă a tuturor carcinogenilor este interacţiunea cu ADN. Această interacţiune este evidentă pentru trei clase majore de carcinogeni: substanţe chimice, virusuri şi radiaţia ionizantă. Fiecare din aceste clase poate interfera cu ADN nuclear ducând la modificări în codificarea informaţiei genetice.

2. Numeroşi carcinogeni, de natură chimică trebuie activaţi metabolic prin enzimele celulare. În absenţa enzimelor corespunzătoare, această activare nu are loc.

3. Procesul neoplazic parcurge două etape: *etapa de iniţiere* (agresiunea primară) şi *promovarea* (necesitând alţi agenţi pentru expresia completă a neoplaziei).

a) *Iniţiatorul* produce alterări ale structurii ADN şi are proprietăţi mutagene.

b) *Promotorul* stimulează replicarea celulelor mutante, acţionând pe membrana celulară. Promotorul, izolat, nu este carcinogen şi trebuie să acţioneze după intervenţia iniţiatorului spre a produce cancer.

c) *Doi sau mai mulţi iniţiatori*, acţionând în combinaţie, pot induce transformarea malignă (cocarcinogeneză).

C. ROLUL VIRUSURILOR

1. Concepte generale

a) Funcţional, virusurile sunt aglomerări de material genetic, încât odată penetrate în celulă, pot schimba informaţia genetică, pe care celula o transmite urmaşilor.

b) Transformarea neoplazică poate fi produsă de virusuri de tip ADN sau ARN; experimental, genele virale par necesare ca să menţionăm această transformare. Transformarea neoplazică implică integrarea noii informaţii genetice de la virus - sub forma secvenţei de nucleotizi ADN - în genomul gazdei.

2. Retrovirusurile şi oncogenele

a) **Retrovirusurile** sunt virusuri ARN. Ele se replică formând un ADN proviral care se integrează în ADN din celula gazdă. Provirusul integrat acţionează ulterior ca şi genele celulei gazdă, transmiţând informaţia genetică la urmaşii celulelor.

Scanned with OKEN Scanner

1. Unele retrovirusuri conţin una sau mai multe secvenţe de nucleotide capabile să inducă transformarea malignă. Aceste secvenţe sunt denumite *oncogene virale (v-oncs)*. Mai multe v-oncs induc cancer în sisteme experimentale dar nu la om, deşi există unele dovezi pentru anumite virusuri că pot produce neoplazii şi la om.

2. Celulele eukariote conţin gene cu secvenţe de nucleotide identice sau foarte asemănătoare cu v-oncs. Aceste *proto-oncogene* sau *oncogene celulare* (c-oncs) sunt precursori şi v-oncs relevate de retrovirusuri în cursul evoluţiei.

b) **Oncogenele** conferă probabil condiţii bune de creştere celulelor transformate, deoarece multe v-oncs sunt gene care codifică sistemele protein-kinazei care se leagă de membrana celulară şi servesc ca receptori pentru factorii de creştere.

c) Secvenţele de proto-oncogene (c-onc) din ADN-ul celulelor normale pot fi implicate în diferenţierea celulelor normale şi în controlul creşterii celulare, deoarece conservarea lor sugerează o funcţie naturală importantă.

d) Genomul de retrovirus (chiar fără v-oncs) conţine secvenţe lungi de nucleotide repetate la ambele capete ale ADN integrat. Aceste secvenţe terminale lungi repetate ("long terminal repeat (LTR) sequences") reglează transcripţia LTR, este capabilă să acţioneze oncogenele celulare (c-oncs) transformându-le în oncogene şi producând anihilarea mecanismelor de control (se sugerează ca mecanisme de activare a oncogenelor: amplificarea genelor, rearanjarea genelor şi translocaţiile cromozomiale).

e) Este posibil ca alţi factori (eventual exogeni) să acţioneze prin activarea oncogenelor celulare. Este posibil ca agentul etiologic să promoveze procesul, după care urmează autonomia neoplazică, fără stimulare exogenă.

f) Unele c-oncs au fost constatate la bolnavi cu *cancere caracteristice,* deşi nu s-a constatat o relaţie de cauzalitate.

1. Oncogena *c-mvc* este asociată cu o translocaţie între cromozomii 8 şi 14 în limfomul Burkitt.

2. Oncogena *c-ras* este asociată cu pierderea braţului scurt al cromozomului 11 în tumora Wilms.

3. Virsurile ADN au un rol mai puţin bine cunoscut în tumorigeneză.

a) Virusurile carcinogene ADN codifică anumite proteine care sunt necesare pentru transformarea celulelor precum *antigenele X* ale virusurilor SV40. Aceste substanţe ca şi produsele proteice ale v-oncs sunt asociate cu membranele şi au o activitate de protein-kineză.

b) În plus, genomul virusul SV40 prezintă secvenţe repetabile ca şi LTR din retrovirusuri; aceste secvenţe sunt necesare pentru transcrierea antigenelor T.

D. ROLUL FACTORILOR ENDOGENI

Pe lângă cauzele exogene joacă un rol important în apariţia cancerului şi unele cauze endogene. Au fost astfel produse tulpini de animale care prezintă spontan o rată crescută de tumori fără intervenţia unor cancerigeni exogeni.

Există de asemeni *diferenţe de specie,* la unele animale fiind extrem de dificilă obţinerea de tumori chiar folosind carcinogeni foarte activi. Acţiunea

Scanned with OKEN Scanner

unui carcinogen este variabilă în funcţie de o anumită *predispoziţie de organe*. Cauzele endogene sub forma unei *predispoziţii individuale* în apariţia tumorilor acţionează şi la om, deoarece la o expunere egală la substanţe carcinogene, se constată apariţii izolate ale tumorilor. Deosebirile de rasă faţă de apariţia tumorilor sunt mai greu de analizat deoarece se adaugă influenţa condiţiilor de viaţă şi de mediu. De exemplu, în Japonia cancerul de stomac este foarte frecvent, dar la japonezii care trăiesc în Statele Unite frecvenţa cancerului gastric diminuă, fiind comparabilă cu cea a populaţiei americane, ceea ce demonstrează faptul că nu rasa ci alţi factori locali sunt răspunzători de frecvenţa mare a cancerului gastric în Japonia. Strâns legată de aceste observaţii este problema unei predispoziţii moştenite în apariţia cancerului. Rezultatele statistice nu confirmă această predispoziţie, dar există rare cazuri de cancer gastric la gemeni sau de cancer mamar la femei aparţinând aceleaşi fratrii. Sunt cunoscute însă *unele afecţiuni moştenite* care prezintă un risc crescut de cancerizare. Astfel, în *xeroderma pigmentosum* există o tulburare ereditară a pielii tradusă printr-o sensibilitate anormală la lumină. În regiunile expuse la lumină apar zone pigmentate, atrofie cutanată şi teleangiectazii, pe care se dezvoltă frecvent carcinoame epidermoide. În *polipoza intestinală* (afecţiune ereditară transmisă dominant) apar frecvent carcinoame ale colonului, probabil printr-o perturbare a mucoasei colonului asociată cu scăderea funcţiei de protecţie, ceea ce face posibilă acţiunea factorilor cancerigeni. În *retinoblastom* este de asemeni cunoscut rolul eredităţii. În general însă bolile ereditare asociate cu apariţia tumorilor reprezintă mai puţin de 1% din totalitatea cancerelor.

Investigaţiile privind predispoziţia de sex şi de organ au arătat diferenţe ale localizărilor tumorale în funcţie de sex. La femeie, 45% din cancere sunt localizate la nivelul mamelei şi al organelor genitale; dimpotrivă, cu excepţia cancerelor de căi biliare şi de tiroidă, tumorile maligne sunt mai rare la femei. Mortalitatea generală prin cancere este însă aproximativ egală la ambele sexe.

Hormonii au de asemenea un rol în apariţia tumorilor. Spre deosebire de influenţa pe care o au în apariţia tumorilor benigne, hormonii nu prezintă o acţiune comparabilă cu cea a carcinogenilor exogeni. Cercetările au arătat însă că hormonii, în special estrogenii, au rolul de a promova apariţia tumorilor (aşa-zisa acţiune cocarcinogenă).

Pe lângă efectul de promovare a tumorilor, hormonii influenţează apariţia cancerului şi în funcţie de momentul acţiunilor lor, aşa cum rezultă din experienţele pe femela de şobolan. Administrarea unei doze unice de 1,2-dibenzantracen în timpul primului ciclu la şobolancă produce cancer mamar, în timp ce înainte sau după apariţia ciclului rămâne fără efect. În acest caz, acţiunea iniţială a hormonilor asupra glandelor uterine în dezvoltare permite efectul carcinogenului. Este vorba de o proprietate tisulară apărută într-un anumit moment sub influenţa hormonilor.

Scanned with OKEN Scanner

XI. LEZIUNI PRECANCEROASE – RISCUL DE MALIGNIZARE

Leziunile precanceroase sunt reprezentate de modificările tisulare care prezintă din punct de vedere statistic un risc crescut de malignizare. Din această cauză îndepărtarea unei leziuni precanceroase împiedică dezvoltarea unei tumori maligne, asigurând astfel profilaxia cancerului.

Bolile care prezintă un risc crescut de malignizare se împart în trei categorii:

1. Boli cu o predispoziţie ereditară pe terenul cărora poate apare o transformare malignă. Din acest grup fac parte: xeroderma pigmentosum, care constituie baza de apariţie a cancerelor cutanate şi polipoza intestinală familială, pe care se dezvoltă cancerele intestinale. Frecvenţa malignizării polipozei familiale este practic de 100%, ceea ce îndreptăţeşte colectomia totală (îndepărtarea totală a colonului) în această afecţiune.

2. Modificări apărute în timpul vieţii în unele ţesuturi caracterizate printr-o multiplicare tisulară şi prezenţa de atipii în celule, care evoluează spre cancerizare. Exemple tipice sunt glanda mamară, organele genitale feminine şi pielea. Leziunea mamară denumită mastoză fibrochistică poate astfel prezenta un risc crescut de malignizare, mai ales dacă se constată aspecte proliferative marcate ale epiteliului glandelor mamare şi atipii.

La nivelul colului uterin pot apare leziuni caracterizate prin atipii celulare şi mitoze atipice cunoscute ca displazie severă sau carcinom în situ.

Din această categorie face parte şi colita ulceroasă, care după circa 8 - 10 ani de evoluţie se poate asocia cu carcinomul de colon. În anemia pernicioasă pot apare după mai mulţi ani de evoluţie carcinoame gastrice.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VIII

APARATUL RESPIRATOR

A. NASUL

I. INFLAMAŢII (Rinite)

1. RINITELE ACUTE

a) **Rinita acută virală** (guturaiul) este produsă de rinovirusuri şi favorizată de frig. Începe cu o tumefiere marcată a mucoasei nazale (hiperemie şi edem), la care se adaugă o inflamaţie seros-cataralâ şi, în sfârşit, un exsudat purulent.

b) **Rinita alergic-neurovasculară** este cauzată de inhalarea alergenelor din polen (cereale, arbori) sau altele: alergene din făină (rinita brutarilor), din părul de animale (veterinari), din gospodărie (praful din saltele), alergene alimentare sau medicamentoase, de ex. aspirina şi indometacinul. Se poate combina cu alte boli alergice: astm bronşic, eczema, urticarii.

Microscopic, se observă o intumescenţă fibrinoidă, infiltrat inflamator cu plasmocite, eozinofile şi macrofage precum şi îngroşarea membranei bazale.

2. RINITELE CRONICE

a) **Rinita cronică hiperplazică** se caracterizează prin creşterea secreţiei mucoase şi purulente şi tumefierea mucoasei, ducând la dificultăţi în respiraţie. Odată cu infiltratul inflamator pot apare hiperplazia glandelor mucoasei şi metaplazie pavimentoasă a epiteliului respirator. Pe terenul edemului inflamator pot apare *polipi adenomatoşi*, cu proliferarea glandelor mucoasei. Macroscopic sunt moi, pediculaţi, cu aspect de ciorchine de strugure, multipli. *Polipii choanali* pot avea dimeniuni mari, extinzându-se până în epifaringe. La nivelul leziunilor mucoasei se pot găsi polipi granulomatoşi bogat vascularizaţi (granuloame telangiectatice).

b) **Rinita cronică atrofică (ozena)** se caracterizează prin atrofia mucoasei cu prezenţa de cruste şi miros fetid. Microscopic se constată: metaplazie pavimentoasă, fibroza mucoasei şi diminuarea glandelor mucoase. Crustele mucoasei sunt infectate cu microbi de putrefacţie. Etiologia nu este clarificată.

Scanned with OKEN Scanner

c) **Rinite cronice specifice**

Prezintă aspecte microscopice caracteristice. *Tuberculoza* evoluează ca *lupusul mucoaselor,* asemănător cu lupusul vulgar al pielii nasului şi debutează cu infiltrate nodulare în stroma mucoasei. Mai târziu, apar ulceraţii ale mucoasei, necroze cartilaginoase şi osoase şi necroza orificiilor nazale. *Sarcoidoza* se deosebeşte de Tbc prin leziuni distructive mai mici şi prin granulomul cu celule epitelioide fără cazeificare centrală. *Luesul* (în stadiul III) duce, prin leziuni gomoase, la aspectele distructive ale cartilagiului, osului şi mucoasei care determină apariţia "nasului *în şa*". Leziuni distructive se găsesc de asemeni în lepră, *rinosclerom* (celule Mikuliczi) şi în unele micoze (rinosporidioza).

d) **Granulomul letal al liniei mijlocii** (Lethal midline granuloma) începe ca o rinită cronică recidivantă cu ulceraţii care determină distrugerea piramidei nazale, a septului, a palatului şi a ţesuturilor înconjurătoare. Diagnosticul diferenţial al granulomului letal al liniei mijlocii se face cu procesele neoplazice (sarcom, reticuloză malignă) şi cu granulomatoza Wegener, care reprezintă un proces inflamator hiperergic cu arterită necrotică şi cu extindere în organism (plămân, rinichi, etc).

II. TUMORI

1. PAPILOMUL

Spre deosebire de polipii nazali inflamatori, care sunt hiperplazii inflamatorii, papilomuil reprezintă o tumoră adevărată. Este situat la nivelul orificiilor nazale sau în zona anterioară a septului, are un aspect conopidiform şi o consistenţă fermă. Microscopic este format din ţesut conjunctiv acoperit de epiteliu pavimentos pluristratificat. Are tendinţă de recidivă.

2. FIBROMUL NAZOFARINGIAN JUVENIL

Se localizează în zona de trecere între cavităţile nazale şi epifaringe (diagnostic diferenţial cu polipii choanali). Apare la sexul masculin (vârsta medie 15 - 16 ani). Are o bază largă de implantare şi se extinde spre nas, sinusurile paranazale, oase şi orbită. Microscopic se constată aspecte de tumoră angiomatoasă cu vase mari cu perete subţire, înconjurate de o stromă conjunctivă cu transformare mucoidă. În evoluţie, apar modificări regresive, cu transformarea hialină a ţesutului conjunctiv, tromboze vasculare şi infiltrat inflamator. Tumora are tendinţă la recidive.

3. CARCINOMUL

a) **Carcinomul adenoid-chistic** (cilindromul) provine din glandele mucoasei. Caracteristică este diseminarea cuiburilor glandulare în canalele osoase şi spaţiile limfatice perineurale, tendinţa la recidivă şi, în fazele tardive, apariţia de metastaze la distanţă.

Scanned with OKEN Scanner

b) **Carcinomul epidermoid** este cea mai frecventă tumoră malignă a nasului şi sinusurilor nazale. Creşte infiltrativ şi distructiv; dă metastaze în ganglionii cervicali şi submandibulari şi în circa 10% din cazuri apar metastaze la distanţă. Alte tipuri de carcinoame sunt: adenocarcinomul şi carcinomul nediferenţiat.

c) **Alte tumori**

Cea mai frecventă tumoră benignă mezenchimală este *osteomul* sinusurilor paranazale. Menţionăm de asemenea *tumorile vasculare* (inclusiv polipii hemoragici ai septului nazal), condromul şi fibromul. *Sarcoamele* pot proveni din mucoasă sau din os.

B. LARINGELE

I. TULBURĂRI CIRCULATORII ŞI METABOLICE

1. TULBURĂRI CIRCULATORII

Edemul laringian este o tulburare circulatorie gravă care poate da moarte prin sufocare. Se localizează în special la nivelul glotei. Cauzele determinante sunt: operaţii, iradieri, boli infecţioase, infecţii locale, afecţiuni cardiace şi renale şi reacţii vasculare neuroalergice (edemul Quincke). Localizarea edemului este favorizată de submucoasa laxă şi bogată în vase a laringelui.

2. TULBURĂRI METABOLICE

În mucoasa laringeană se pot găsi depozite difuze de *amiloid* sau pseudotumori amiloide localizate. Se pot întâlni de asemenea depuneri de lipide, calciu, acid uric şi pigmenţi.

II. BOLI DE SÂNGE

În agranulocitoză şi panmieloftizie se găsesc la nivelul laringelui - în special pe epiglotă - necroze şi ulceraţii. Leucemiile determină hemoragii, necroze şi infiltrate laringiene.

Pe lângă participarea laringelui în plasmocitomul osos difuz, au fost descrise *plasmocitoame locale extramedulare* laringiene, în special la nivelul epiglotei.

III. INFLAMAŢII (LARINGITE)

Factorii cauzali sunt: infecţii bacteriene şi virotice, factori fizico-chimici, praf, gaze de luptă, aer rece, şi alergene. Inflamaţiile grave determină stenoza lumenului laringean (crup în laringita difterică) sau pot invada peretele laringean (pericondrită).

Scanned with OKEN Scanner

1. LARINGITE ACUTE

a) **Laringita catarală**

Iniţial se găseşte edem şi hiperemia mucoasei, senzaţie de uscăciune şi răguşeală, mai târziu apare o secreţie mucoasă sau mucopurulentă. În majoritatea cazurilor este vorba de o infecţie acută virotică. La copiii mici poate apare o epiglotită acută severă şi o laringită hipoglotică (laringotraheită stenozantă) care duce la complicaţii grave cu stenoza căilor aeriene şi sufocare (pseudocrup, crup gripal).

b) **Difteria laringeană (crupul adevărat)**

Bacilul difteric produce o inflamaţie pseudomembranoasă (fibrinoasă) cu depozite groase, albicioase, aderente pe suprafaţa mucoasei laringiene. Difteria laringeană apare în prezent relativ rar.

c) **Laringita gripală**

Ca şi în difterie, se constată o inflamaţie pseudomembranoasă, uneori şi hemoragică. Prin suprainfecţii cu strepto şi stafilococi se poate ajunge la necroze şi ulceraţii ale mucoasei sau chiar la stenoze cicatriceale.

d) **Alte laringite acute**

Apar ca leziuni de însoţire în numeroase infecţii microbiene sau virotice (scarlatină, rujeolă, febră tifoidă, tuse convulsivă) sau descendent în afecţiuni ale cavităţii bucale sau cervicale (abcese şi flegmoane). Laringite ulceronecrotice apar odată cu diminuarea capacităţii de apărare (agranulocitoză, panmieloftizie).

2. LARINGITE CRONICE

Se constată în urma laringitelor acute sau evoluează cronic de la început sub influenţa unor factori nocivi exogeni care acţionează timp îndelungat la nivelul mucoasei laringiene (tabagismul, inhalarea prafului, respiraţia pe gură) sau a iritaţiilor cronice din zona nazo-faringeană (amigdalite, sinuzite). Semnele clinice sunt: răguşeala şi tusea spastică de iritaţie.

Procesul inflamator evoluează paralel cu o îngroşare marcată a mucoasei *(laringită granulară, laringită cronic-hiperplazică).* Mai rar se găseşte o atrofie a mucoasei cu dispariţia glandelor mucoase *(laringită atrofică, laringită uscată).* Ca urmare a laringitelor cronice pot apare hiperplazii pseudotumorale (nodulii cântăreţilor, polipi, leucoplazii). După iradiere cu raze X, intubaţii de lungă durată sau în boli consumptive şi debilitante pot apare ulcere (de iradiere, de presiune, de decubit sau de contact) care se extind şi la cartilagiu *(pericondrită)*

Laringita TBC este rară astăzi datorită terapiei specifice. Se extinde de obicei de la o cavernă pulmonară TBC deschisă sau prin diseminarea hematogenă. Evoluează ca laringită ulceroasă, localizată mai ales pe peretele posterior al laringelui, cu extindere spre cartilagiu *(pericondrită TBC).*

IV. TUMORI

1. POLIPII

În cadrul modificărilor polipoase se găsesc următoarele forme:

Scanned with OKEN Scanner

a) **Hiperplazii inflamatorii:** reprezintă pseudotumori inflamator reactive. Se localizează în special în porţiunea mijlocie a corzilor vocale. Se caracterizează printr-o stromă edematoasă, bogat fibrilară, cu vascularizaţie accentuată şi infiltrat celular.

b) **Nodulii cântăreţilor** apar consecutiv unei tehnici vocale defectuoase sau prin suprasolicitarea vocii. Macroscopic sunt noduli cât un bob de linte, cenuşi-albiciaşi. Microscopic constau din ţesut conjunctiv bogat în fibre.

c). **Fibromul laringian** apare ca un nodul cât un bob de mazăre, pediculat, localizat pe corzile vocale.

2. PAPILOAMELE

Sunt formaţiuni tumorale conopidiforme, lobulate, adesea recidivante. Microscopic constau dintr-o stromă conjunctivo-vasculară acoperită de un epiteliu pavimentos pluristratificat. După etiologie şi comportament, clinic deosebim două forme:

a) **Papilomatoza copilului** este de origină virală (virusul papilomului uman). Debutează la 3 - 4 ani dar se poate întâlni până la pubertate. Macroscopic se găsesc proeminenţe multiple, roşietice, uşor sângerânde situate pe corzile vocale. În cazuri grave, ocupă lumenul laringelui sau se extind pe toată mucoasa traheală. Microscopic se găseşte un epiteliu pavimentos pluristratificat, cheratinizat la suprafaţă. Membrana bazală este intactă. La microscopul electronic, în celulele pavimentoase, se găsesc particule virotice.

b) **Papilomul adultului** este situat în special pe partea inferioară a corzilor vocale, apare izolat şi este considerat ca o leziune precanceroasă. Epiteliul prezintă adesea o cheratinizare marcată.

3. LEUCOPLAZIE

Microscopic apare ca îngroşări izolate ale mucoasei, de culoare albicioasă, situate în special în treimea posterioară a corzilor vocale. Este mai frecvent întâlnită la bărbaţii în vârstă. Reprezintă o leziune preneoplazică. Din punct de vedere microscopic deosebim: a) hiperplazia simplă a epiteliului pavimentos; b) hiperplazia epitelială cu hipercheratoză şi atipii celulare şi c) modificări epiteliale precanceroase care pot evolua spre *carcinomul in situ*. În stromă este prezent un infiltrat limfocitar abundent.

4. CARCINOAMELE

Cancerul laringean reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă a tractului respirator superior. Apare în special la bărbaţi, între 60 - 70 de ani. Este situat predominant pe corzile vocale şi pe suprafaţa laringeană a epiglotei, adică la zona de trecere între epiteliul pavimentos şi epiteliul cilindric ciliat. Creşterea frecvenţei cancerului laringean paralel cu cea a cancerului pulmonar indică rolul fumatului ca factor etiologic. În funcţie de localizare se deosebesc trei forme:

a) **Carcinomul glotic** constituie circa 85% din totalitatea carcinoamelor laringiene; este localizat iniţial pe corzile vocale, de unde invadează muşchii vocali, spaţiul subglotic, cartilajul tiroid şi, mai târziu, ganglionii prelaringieni.

Scanned with OKEN Scanner

Extinderea cranială este oprită iniţial prin ventriculii Morgagni. Macroscopic apare sub trei forme: infiltrativă (cu îngroşarea corzi vocale), polipoasă şi ulcerativă. Microscopic se găsesc carcinoame epidermoide cheratinizante sau necheratinizante. Metastazele în ganglionii regionali apar în 10 - 30% din cazuri. Metastazele la distanţă sunt rare.

b) **Carcinomul supraglotic** este situat în pliurile laringiene epiglotice. Diseminarea are loc predominant ventral în spaţiul prelaringean şi în hipofaringe. Metastazele apar mai precoce şi mai frecvent (50%) decât în carcinomul glotic.

c) **Carcinomul subglotic** este relativ mai rar. Infiltrează precoce cartilagiul cricoid. Prognosticul este mai grav decât la celelalte cancere laringiene.

C. TRAHEEA ŞI BRONHIILE

1. MODIFICĂRI DE LUMEN

a) **STENOZE**

Pot apare prin corpi străini, inflamaţii şi tumori ale peretelui sau prin compresii din afară. Urmările stenozei depind de extinderea şi de rapiditatea instalării procesului stenozant.

b) **ECTAZII**

În trahee se întâlnesc ectazii parţiale sau difuze, în special la bătrâni. Datorită scăderii rezistenţei fibrelor elastice şi a fibrelor musculare apare o extensie cu bombarea în afară a mucoasei.

Bronşiectaziile reprezintă dilataţii ale arborelui bronhic. Majoritatea sunt dobândite, dar debutează adesea în copilărie. Cauzele cele mai frecvente sunt inflamaţiile cronice şi factorii mecanici. Bronşitele cronice determină leziuni parietale cu scăderea numărului fibrelor elastice şi musculare. La acestea se adaugă factorii mecanici care acţionează prin presiunea şi tracţiunea peretelui. La copil, o cauză frecventă de bronşectazie este mucoviscidoza asociată cu infecţiile cu pertusis. Consecinţele bronşictaziilor sunt: degete în baghetă de toboşar, abcese la distanţă, în special cerebrale, amiloidoza secundară şi cordul pulmonar. Există următoarele forme de bronşiectazii.

1. *BRONŞIECTAZIA CILINDRICĂ* apare ca o dilataţie a lumenului bronşic care prezintă din loc în loc zone proeminente în afară bine vizibile la examenul radiologic cu substanţe de contrast. Sunt situate predominent în bronşiile terminale. Peretele bronhic este îngroşat prin inflamaţie cronică şi hiperplazie limfoidă *(bronşectazii hipertrofice)*. Mai rar se găseşte atrofia peretelui cu hernierea mucoasei *(bronşiectazii atrofice)*. Secreţia purulentă din lumenul bronşic se poate suprainfecta cu micelii sau se poate îngroşa şi caldifica, rezultând *bronşioliţi*.

2. *BRONŞIECTAZIA SACCIFORMĂ* este situată predominant în bronşiile segmentare. Dilataţiile bronşice sunt tapetate de un epiteliu cubic sau pavimentos *(Metaplazie epidermoidă)*. Secreţia purulentă din lumen poate determina ulceraţii ale mucoasei, abcese şi necroze.

Scanned with OKEN Scanner

3. *BRONŞIECTAZIA CONGENITALĂ* este rezultatul unei diferenţieri patologice la nivelul mugurilor bronşici. Peretele bronşiectaziilor este tapetat de mucoasă şi conţine ţesut cartilaginos şi fibre musculare. Bronşiectazia congenitală asociată cu sinuzită, situs inversus şi *imobilitatea cililor din epiteliul bronhic* constituie *sindromul Kartagener.*

II. INFLAMAŢII

Se împart în funcţie de localizare în: *traheite, bronşite, bronşiolite.* Sunt cauzate de: infecţii, stări alergice, noxe fizico-chimice. Pot fi acute şi cronice. Importanţa lor constă în marea frecvenţă şi în consecinţele pentru funcţia pulmonară. Clinic se caracterizează prin: tuse, expectoraţie, insuficienţă respiratorie.

a) **INFLAMAŢII ACUTE**

Sunt produse de infecţii, în special bacteriene, favorizate de condiţii meteorologice. Infecţiile virale au mai mult rol de "stimulare" a infecţiilor bacteriene. Inflamaţiile acute se caracterizează prin: edemul şi hiperemia mucoasei, secreţie crescută de mucus, leziuni alterative epiteliale, infiltrate inflamatorii celulare. În funcţie de natura infiltratului şi de gravitatea procsului inflamator deosebim inflamaţii: *catarale, fibrino-purulente, hemoragico-necrotice şi ulcerative.*

TRAHEITA GRIPALĂ prezintă o inflamaţie pseudomembranos-necrotică a mucoasei cu depuneri ca *tărâţa* pe suprafaţa mucoasei.

BRONŞITA ACUTĂ prezintă o secreţie mucopurulentă care stenozează lumenul bronşic şi leziuni epiteliale.

BRONŞIOLITA ACUTĂ apare în special la copii mici şi bătrâni. Poate evolua supraacut cu exitus.

b) **INFLAMAŢII CRONICE**

Traheitele şi bronşitele cronice sunt urmarea unor inflamaţii acute sau evoluează treptat spre cronicizare. Cauzele inflamaţiilor cronice sunt: 1. afecţiuni ale căilor aeriene superioare (sinuzită, faringită, amigdalită); 2. stări alergice (astmul bronşic); 3. fumatul; 4. boli pulmonare (emfizem, bronşiectazii, fibroze pulmonare, TBC pulmonar; 5. afecţiuni toracice (cifoscolioză).

Deosebim următoarele forme:

1. *BRONŞITA CRONICĂ SIMPLĂ* (catarul bronşic) caracterizată prin hipersecreţie mucoasă. Microscopic se găseşte o endobronşită cu hiperplazia celulelor mucoase din epiteliul bronşic şi a glandelor mucoase, cu îngroşarea mucoasei şi infiltrat celular redus.

2. *BRONŞITA CRONICĂ RECIDIVANTĂ MUCOPURULENTĂ* prezintă un infiltrat inflamator marcat în peretele bronşic, format din polimorfonucleare, limfocite, plasmocite şi histiocite. În lumenul bronşic se găseşte un exsudat bogat în leucocite, celule epiteliale descuamate şi mase de mucus. În inflamaţii de lungă durată pot apare *metaplazii pavimentoase* întinse. Această formă de *bronşită hipertrofică* poate evolua spre *bronşita atrofică* cu diminuarea glandelor bronşice şi scăderea secreţiei *(bronşita uscată).*

Scanned with OKEN Scanner

3. *BRONŞITA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ:* în evoluţia gravă a bronşitei se ajunge la distrugerea peretelui bronşic, cu trecerea inflamaţiei la ţesuturile peribronşice (peribronşită),retracţii cicatriceale, ulceraţii şi stenoze *(bronşiolită obliterantă).* Datorită stenozei bronhiilor (în special bronhiile mici şi bronhiolele) apar tulburări grave de ventilaţie, emfizem pulmonar şi creşterea tensiunii în circulaţia pulmonară.

4. *BRONŞITA CRONICĂ SPASTICĂ* (astmatiformă) are la bază o reacţie alergică în peretele bronşic. Înfiltratul inflamator conţine numeroase leucocite eozinofile.

c) **ASTMUL BRONŞIC**

Este determinat de o reacţie alergică de tip imediat produsă de un conflict antigen-anticorp în peretele bronşic. Anatomopatologic găsim o creştere a secreţiei mucoase în glandele bronşice, înmulţirea celulelor mucoasei (calciforme) din epiteliul bronşic, infiltrat celular cu celule eozinofile, cristale Charcot-Leyden (produse de dezagregare ale eozinofilelor) în spută, îngroşarea membranei bazale şi hipertrofia musculaturii bronhice. Lumenul bronhic este plin, macroscopic, cu dopuri mucoase, aderente. rareori (maxim 1% din astmatici) atacul acut de astm duce la deces. Cu timpul se dezvoltă un emfizem difuz şi deformări toracice (torace în butoi).

d) **TUBERCULOZA BRONŞICĂ**

Arborele bronşic poate fi lezat în oricare din formele TBC pulmonare. Infecţia bronşică are loc pe cale canaliculară (prin lumenul bronşic), limfogen sau hematogen.

D. PLĂMÂNUL

I. MALFORMAŢII

1. MALFORMAŢII CHISTICE

Reprezintă cele mai frecvente malformaţii pulmonare. Tulburările de dezvoltare precoce lezează în special arborele bronşic; noxele apărute mai târziu (în viaţa intrauterină) dau predominent leziuni ale parenchimului respirator.

a) **Malformaţiile arborelui bronşic** sunt reprezentate de *chistele bronhice.* Acestea sunt cavităţi pline cu mucus, fără legătură cu restul arborelui bronhic. În cazul când chistele comunică cu o bronhie principală concomitent cu absenţa diferenţierii mugurilor bronhici terminali, apar *bronşiectaziile fetale.* Când acestea sunt în număr mare rezultă *plămânul în fagure* caracterizat printr-un aspect de burete. Între chiste nu se găseşte parenchim respirator ci numai ţesut conjunctiv lax.

b) **Malformaţiile parenchimului respirator** sunt reprezentate de *chistele pulmonare.* Acestea sunt tapetate de un epiteliu alveolar. Chistele pulmonare solitare conţin aer şi mucus şi se suprainfectează frecvent. *Displazia alveolară chistică* reprezintă persistenţa acinilor pulmonari de formă tubulară, corespunzând vârstei fetale de 5 - 6 luni.

Scanned with OKEN Scanner

2. MALFORMAŢII HIPERPLAZICE

a) **Adenomul pulmonar fetal** este o proliferare pseudotumorală a bronhiilor. Reprezintă un hamartom chistic cu glande, formare de mucus şi fragmente de cartilagiu.

b) **Plămânii accesorii** sunt formaţi din ţesut pulmonar atelectatic şi bronhii, fără legătură cu restul arborelui bronhic.

II. TULBURĂRI CIRCULATORII (TULBURĂRI DE PERFUZIE)

1. ISCHEMIA ŞI HIPEREMIA

Ischemia pulmonară apare în: hemoragii, boli de sânge cu anemie, reducerea capilarelor sanguine în peretele alveolar (în emfizem şi fibroză pulmonară), tulburări de ventilaţie locală (compresii, stenoză pulmonară). Ţesutul pulmonar ischemic este cenuşiu-palid.

Hiperemia apare activ prin creşterea afluxului sanguin sau pasiv prin dificultatea scurgerii sângelui din plămân. *Hiperemia activă* se constată în malformaţii cardiace cu şunt stânga-dreapta şi creşterea masei de sânge în circulaţia pulmonară (aortalizarea circulaţiei pulmonare). Hiperemie activă se mai întâlneşte şi în inflamaţii pulmonare. *Hiperemia pasivă* (hipostatică) apare în insuficienţa de contracţie a cordului, ceea ce determină acumularea sângelui în plămân.

2. PLĂMÂNUL DE STAZĂ

Este o *hiperemie pasivă* datorită dificultăţii scurgerii sângelui din pulmon (prin venele pulmonare) în atriul stâng.

Staza pulmonară acută se întâlneşte în toate formele de insuficienţă cardiacă stângă: infarct miocardic, miocardită, hipertensiune arterială. Macroscopic, plămânul are volumul şi greutatea crescută; la secţiune este roşu închis, umed; conţine mai puţin aer; mucoasa bronşică este roşcată şi tumefiată. Microscopic, capilarele alveolare sunt pline cu sânge; alveolele conţin eritrocite şi serozitate sanguină.

Staza pulmonară cronică (Plămânul cardiac) apare în luni sau ani datorită agravării insuficienţei cardiace stângi (în special în *stenoza mitrală).* Macroscopic se observă: *induraţie, hemosideroză şi scleroză pulmonară.*

Induraţia se datorează creşterii ţesutului conjunctiv în pereţii alveolari şi septurile pulmonare. Prin încărcarea cu hemosiderină a ţesutului conjunctiv hiperplaziat rezultă *induraţia brună.* Capilarele pulmonare sunt dilatate şi prezintă o îngroşare marcată a membranei bazale încât distanţa între capilar şi alveolă creşte. Eritrocitele din alveole şi interstiţii sunt fagocitate de macrofage. Epiteliile alveolare se încarcă cu hemosiderină devenind *celule cardiace,* care apar şi în spută. Datorită stazei cronice apar modificări ale vaselor pulmonare: îngroşarea intimei, rupturi ale fibrelor elastice, hipertrofia mediei, îngustarea lumenului vascular.

Scanned with OKEN Scanner

3. EDEMUL PULMONAR

Plămânii sunt măriţi de volum şi greutate, de culoare albicios-cenuşie. La secţiune se scurge un lichid spumos roşcat. Microscopic se observă o serozitate care umple alveolele şi lumenul bronhiilor. În edemul recent, serozitatea alveolară este lipsită de celule; în edemul de durată mai lungă se găsesc şi celule descuamate. Acumularea de lichid de edem în interstiţii este denumită edem interstiţial. În patogenia edemului intervin: creşterea presiunii hidrostatice şi perturbări ale permeabilităţii capilare. Edemul pulmonar apare în special în insuficienţa cardiacă stângă datorită dificultăţii scurgerii sângelui din plămân în cord precum şi datorită tulburărilor de oxigenare legate de staza pulmonară. Alte cauze care determină apariţia edemului pulmonar sunt: traumatismul cerebral probabil prin eliberarea masivă alfa-adrenergică care determină creşterea fluxului sanguin pulmonar şi creşterea presiunii capilare. Heroina administrată intravenos ca şi alte narcotice pot determina edem pulmonar. Mecanismul este neclar.

4. PLĂMÂNUL DE ŞOC

Apare în condiţii de şoc sever, în special în şocul septic.

Plămânii sunt congestivi şi mai grei. Microscopic, se observă: edem, uneori un exsudat cu limfocite, plasmocite şi macrofage, hiperplazia epiteliului alveolar şi adesea membrane hialine. Frecvent se observă trombi în vasele mici şi zone hemoragice alveolare.

5. MEMBRANELE HIALINE

Reprezintă depozite care delimitează suprafaţa interioară a alveolelor. Prezenţa membranelor hialine are un rol deosebit la nou-născut unde determină o insuficienţă respiratorie gravă (cu mortalitate ridicată) denumită *sindromul de detresă respiratorie.* La adult, membranele hialine apar în leziuni toxice ale capilarelor: inhalarea de gaze iritante, infecţii, uremie, iradiere, respiraţie artificială de lungă durată. Microscopic, membranele hialine apar ca depozite omogene pe suprafaţa interioară a alveolelor formate din substanţe mucopolizaharidice şi proteice (sunt PAS pozitive). În patogenia membranelor hialine la nou-născut se incriminează modificările de permeabilitate capilară precum şi o insuficienţă a pneumocitelor II (care reprezintă sediul de formare al surfactantului - factor antiatelectatic).

6. HEMORAGIILE PULMONARE

Traumatismele toracice determină rupturi vasculare cu hemoragii în parenchimul pulmonar şi în arborele bronhic. Hemoragii pulmonare prin *eroziuni vasculare* apar în: caverna TBC, abcese pulmonare, tumori pulmonare şi bronşiectazii. *Hemoragii prin diapedeză* se constată în: diateze hemoragice, leucemii, asfixie (hemoragii de sufocare) precum şi în leziuni capilare toxicoseptice (septicemie, uremie). *Hemosideroza pulmonară idiopatică* evoluează paralel cu hemoragiile pulmonare. Trebuie diferenţiată de hemosideroza secundară prin stază pulmonară. Debutează la copil. Macros-

Scanned with OKEN Scanner

copic plămânii prezintă aspect de indurație brună. Microscopic se constată distrugerea fibrelor elastice şi prezența de celule gigante. Mecanismul patogenic se bazează pe reacții antigen-anticorp în peretele capilar. Hemosideroza pulmonară se poate asocia cu o glomeulonefrită proliferativă *(Sindromul Goodpasture)*.

7. EMBOLIA PULMONARĂ

Arterele pulmonare pot fi astupate prin: trombi, grăsime, aer etc. În funcție de matrialul embolizat, deosebim următoarele forme:

a) **Tromboembolia** reprezintă cea mai frecventă formă a emboliei pulmonare prin transportul sanguin al trombilor venoşi proveniți din venele gambei, coapsei şi ale bazinului, mai rar din trombii situați în cordul drept. Apar în 10% din autopsiile de rutină şi în 70% dacă sunt special cercetate. Consecințele tromboemboliei depind de mărimea embolului şi de boala de fond.

1) Tromboembolia masivă cu ocluzia trunchiului arterei pulmonare determină moartea instantanee ("moarte cardiacă în secunde") prin întreruperea bruscă a circulației pulmonare, stază sanguină în cordul drept, dilatație acută cardiacă şi hipoxie.

2) Tromboembolia arterelor pulmonare mici şi mijlocii poate rămâne fără urmări grave dacă forța de contracție a cordului nu este diminuată. Tromboemboliile recidivante detrmină o creştere a presiunii sanguine în mica circulație, cu apariția hipertensiunii pulmonare, sclerozei pulmonare şi instalarea *cordului pulmonar*. Prin efect sumativ microemboliile recidivante pot duce la deces în special în cazul scăderii forței de contracție a cordului.

3) În perturbări ale circulației pulmonare asociate cu dificultăți în scurgerea sângelui venos (insuficiența cardiacă sau statusul post-operator) apare *infarctul pulmonar hemoragic*.

b) **Embolia grasă** are ca punct de plecare fracturile osoase sau zdrobiri ale țesutului gras subcutan. Grăsimea se acumulează în capilarele pulmonare putând da o supraîncărcare acută cardiacă. O parte din grăsime poate depăşi circulația pulmonară şi trece în organele marii circulații, în special în rinichi şi creier.

c) **Embolia aeriană venoasă** apare prin pătrunderea aerului în venele marii circulații: în deschiderea accidentală a venelor cervicale în cazul tiroidectomiilor, în avortul criminal prin deschiderea venelor uterine sau prin greşeli în tehnica perfuziei. (Evidențierea emboliilor aeriene se face prin deschiderea cordului sub apă). **Embolia aeriană arterială** apare atunci când pulmonul este punctul de plecare al emboliilor în marea circulație, de exemplu în intervenții pe pleură cu apariția unui penumotorace. O formă specială se găseşte în boala chesonierilor (embolie gazoasă la decompresie rapidă).

8. HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Creşterea presiunii în circulația pulmonară se instalează în urma unor perturbări de perfuzie, datorită reducerii parenchimului pulmonar: în silicoză, în supraîncărcarea circulației pulmonare în cadrul malformațiilor cardiace, în leziuni vasculare pulmonare (trombembolii recidivante, arterită pulmonară).

Scanned with OKEN Scanner

Consecinţele hipertensiunii pulmonare privesc vasele pulmonare şi cordul drept. Modificările vasculare pulmonare realizează tabloul *sclerozei vasculare pulmonare* caracterizate prin: îngroşarea peretelui vascular, fibroza mediei, proliferarea intimei şi stenoza lumenului. Consecinţele asupra cordului drept constau în: hipertrofia musculaturii atriului şi ventricolului drept urmată de dilatarea acestora. Apare astfel *cordul pulmonar.*

III. TULBURĂRI DE VENTILAŢIE

I. ATELECTAZIA

Reprezintă o expansiune incompletă sau o lipsă de expansiune a plămânului. Deosebim următoarele forme de atelectazii.

1. **Atelectazia-fetală** apare prin lipsa de expansiune a plămânului după naştere. Ţesutul pulmonar este colorat roşu închis şi dens. Se constată la nou-născuţii morţi sau la nou-născuţii vii când nu se declanşează respiraţia. Microscopic, se observă mici spaţii alveolare delimitate de un epiteliu cuboidal şi pline cu un lichid conţinând scuame şi lanugo. Cauzele care duc la atelectazie sunt: tulburări centrale ale respiraţiei (hemoragii centrale), malformaţii ale diafragmului, secreţii bronşice sau aspiraţia lichidului amniotic.

2. **Atelectazia prin compresie** se instalează în momentul când dispare presiunea negativă din cavităţile pleurale, ceea ce determină colabarea plămânului (colaps compresiv), de exemplu în: traumatisme toracice, pneumotorax, diafragm ridicat, pleurezii abundente.

3. **Atelectazia prin resorbţie** (obstrucţie) apare în obstrucţia căilor aeriene. Zona de atelectazie corespunde teritoriului aerat de bronhia respectivă. Macroscopic se constată un teritoriu uşor deprimat, violaceu, bogat în sânge, cu aspect asemănător splinei, de unde denumirea de *splenizaţie.* Microscopic, alveolele au dimensiuni mici, epiteliul alveolar apare tumefiat, capilarele interalveolare intens hiperemiate. În colapsul pulmonar acut masiv care poate apare post operator intervin diferite mecanisme patogene: obstrucţia bronşică, contracţia musculaturii netede, reflexe nervoase etc.

Consecinţele atelectaziei depind de durata şi mecanismul de instalare. Datorită tulburărilor circulatorii şi proceselor inflamatorii apare o atelectazie ireversibilă. *Induraţia atelectatică* se caracterizează prin fibroza ţesutului conjunctiv interstiţial, transformare cuboidă a epiteliului alveolar, organizarea edemului intraalveolar *(carnificare)* şi retracţia ţesutului pulmonar ("ciroză elastică").

II. EMFIZEMUL

Reprezintă creşterea anormală şi permanentă a spaţiului aerian distal de bronhiola terminală însoţită de distrugerea pereţilor acesteia. Se deosebesc următoarele forme de emfizem:

1. **Emfizemul centriacinar (sau centrilobular)** care cuprinde bronhiolele respiratorii şi plămânul din jurul acestora. Afectează predominant 1/3

superioară a plămânului. Lezează unii acini şi cruţă alţii. În acinii afectaţi, emfizemul centriacinar debutează cu ectazia bronhiolei respiratorii. Odată cu agravarea leziunii, ductele alveolare şi alveolele adiacente bronhiolele respiratorii sunt distruse. În formele foarte grave, tot acinul este în întregime distrus, lăsând numai resturi de pereţi alveolari. În regiunile centriacinare, cavităţile sunt negre prin acumulare de praf de cărbune. Nu apare inflamaţie, cu excepţia bronhiolei terminale care suplează cavitatea emfizematoasă.

2. **Emfizemul panacinar** (denumit şi panlobular). Poate fi diseminat sau răspândit la câţiva lobuli. Este mai sever în zonele inferioare şi anterioare ale plămânului. Lezează toate alveolele dintr-un lobul. În lobulii afectaţi toate alveolele sunt mărite. În cazul emfizemului moderat, pereţii alveolari prezintă puţine anomalii. În cazuri severe, pereţii sunt din ce în ce mai subţiri, retractaţi, până ce dispar. În formele extreme, persistă numai resturi de pereţi alveolari care plutesc într-o cavitate emfizematoasă.

Macroscopic, în emfizemul panacinar, pulmonii sunt măriţi şi hiperaeraţi. La secţionare, parenchimul colabează, încât bronhiile şi vasele proemină pe suprafaţa de secţiune.

3. **Emfizemul paraseptal** este mai frecvent subpleural.

4. **Emfizemul senil** este difuz şi reprezintă expresia modificărilor de vârstă la nivelul pulmonului, caracterizate prin scăderea elasticităţii pulmonare. Procesul începe sub formă de vezicule mici şi rămâne adesea asimptomatic, cu toată reducerea rezervei respiratorii. Odată cu apariţia unei bronşite sau bronşiolite, emfizemul microvezicular devine macrovezicular. Emfizemul senil nu se asociază aproape niciodată cu cordul pulmonar; are însă o mare importanţă în momentul când apar complicaţii (pneumonii, bronhopneumonii), putând duce rapid la epuizarea rezervei respiratorii.

5. **Emfizemul secundar** este în special zonal (nu difuz) şi este determinat de leziuni în arborele bronşic, plămân sau spaţiul pleural. În funcţie de patogenie, deosebim: *emfizem prin obstrucţie, emfizem prin hiperextensie* şi *emfizem prin cicatrici.* Emfizemul prin obstrucţie apare prin mecanisme de supapă care pot duce la apariţia unor bule mari *(emfizem bulos)* şi la modificări accentuate ale arhitecturii pulmonare *(distrofia pulmonară progresivă).*

Emfizemul cronic determină o serie de modificări toraco-pulmonare, dintre care mai importante sunt cele legate de: 1. **mecanica respiratorie** (lărgirea toracelui, scăderea capacităţii vitale, mărirea spaţiului mort); 2. **ventilaţia alveolară** (hipoventilaţie prin diminuarea saturaţiei în oxigen, reducerea suprafeţei de contact şi scurtarea duratei de contact între sânge şi aer); 3. **perfuzia sanguină** (diminuarea diametrului vascular, reducerea arborelui circulator pulmonar). Aceste modificări duc la hipertensiune pulmonară şi *apariţia cordului pulmonar.*

Patogenie. *Emfizemul centriacinar* este probabil produs printr-o bronşiolită, care slăbeşte peretele bronhiolar ce devine ectatic şi apoi este distrus. Majoritatea bolnavilor cu emfizem centriacinar prezintă bronşită şi bronşiolită cronică. Fumatul, poluarea atmosferică şi alţi factori care favorizează bronşita cronică, contribuie la dezvoltarea emfizemului centriacinar.

Scanned with OKEN Scanner

Emfizemul panacinar este frecvent la persoanele cu deficienţă de alfa-1 antitripsină. Producţia acestei enzime este datorată unei perechi de gene codominante. În cazul genotipului MM, concentraţia de alfa-1-antitripsină în plasmă este normală (250 mg/100 ml). Dacă genotipul este ZZ sau SS, concentraţia este sub 50 mg/100 ml.

Homozigoţii genotipului ZZ sau SS prezintă un emfizem panacinar sever şi precoce, cu debut sub 40 de ani. Probabil că lipsa de alfa-1-antitripsină lezează plămânul permiţând activitatea excesivă a enzimelor proteolitice. Cu timpul, enzimele proteolitice eliberate de fagocite lezează pereţii alveolari determinând emfizemul panacinar.

Prognosticul emfizemului panacinar este sever. Bolnavul devine din ce în ce mai dispneic, dar insuficienţa respiratorie se instalează după o bronşită acută sau ca urmare a exacerbării unei bronşite cronice.

IV. TULBURĂRI DE DIFUZIUNE

Perturbările care apar printr-o diminuare a difuziunii prin membrana alveolo-capilară poartă denumirea de *bloc alveolo-capilar*. Orice alungire a distanţei de difuziune între alveole şi lumenul capilar determină o diminuare a schimburilor gazoase. Tulburările de difuziune sunt produse de: edemul pulmonar, membranele hialine, staza pulmonară, pneumonii, fibroze pulmonare. Deşi etiologia este diferită (infecţii, intoxicaţii, stază, acumulare de produse metabolice), modificările tisulare sunt relativ identice. Aceste modificări constau în: depuneri pe faţa interioară a alveolelor, intumescenţa şi hiperplazia pneumocitelor, lărgirea spaţiului interstiţial (prin depuneri de metaboliţi, hiperplazia fibrelor şi celulelor) şi modificări ale celulelor endoteliale. Urmările sunt: diminuarea saturaţiei în oxigen a sângelui venos pulmonar cu toate consecinţele scăderii oxigenului sanguin pentru numeroase organe (în special miocardul şi creierul).

V. INFLAMAŢII

Inflamaţiile pulmonului se caracterizează prin scăderea conţinutului în ser la nivelul plămânului şi diminuarea funcţiei respiratorii.

Inflamaţiile pulmonare se pot clasifica din mai multe puncte de vedere:

1. Etiologic: bacterii, virusuri, protozoare, paraziţi, factori fizici (iradierea), agenţi chimici (gaze toxice).
2. Calea de diseminare: bronhogenă, hematogenă, limfogenă, extensie locală.
3. Localizare: alveolară, interstiţială.
4. Extindere: pneumonie lobară, pneumonie în focare.
5. Evoluţie în timp şi forma de inflamaţie: acut exsudativă (seroasă, fibrinoasă, purulentă, hemoragică, necrotică); cronic proliferativă (carnificaţie, fibroză pulmonară); specifică (TBC, etc.).
6. Vârsta: intrauterin, neonatal, la sugar, copil, adult, bătrân.

Scanned with OKEN Scanner

1. PNEUMONIA LOBARĂ

Debutează acut, lezează unul sau mai mulţi lobi pulmonari concomitent, se localizează în special în lobii interiori. Este produsă de obicei de pneumococ. Debutul brusc şi extinderea rapidă la un lob pulmonar întreg sunt argumente că în pneumonie intervine şi un mecanism inflamator hiperergic. Pneumonia se caracterizează printr-o inflamaţie acută la nivelul membranei alveolo-capilare cu perturbarea microcirculaţiei, creşterea permeabilităţii capilare cu formarea unui exsudat fibrinos la care participă hematii şi leucocite.

În evoluţia pnumoniei apar în decurs de 7 - 10 zile 4 stadii succesive: *prehepatizaţia* (prima zi), *hepatizaţia roşie* (zilele 2, 3), *hepatizaţia cenuşie* (zilele 4 - 6), stadiul de *rezoluţie* (zilele 7 - 11). În stadiul de *prehepatizaţie* plămânul este bogat în sânge, roşu închis, cu greutatea crescută. Capilarele sunt pline cu eritrocite. În alveole se găseşte un exsudat bogat în albumină şi elemente celulare (eritrocite, leucocite, pneumocite). Deoarece unele alveole mai conţin ser, la auscultaţie găsim raluri crepitante. Sputa are aspect de zeamă de prune. În stadiul de *hepatizaţie roşie* plămânul are o consistenţă crescută asemănătoare ficatului şi o culoare roşcat-cenuşie. La secţiune are un aspect fin granular datorită trombilor de fibrină intraalveolari. Docimazie negativă. Microscopic se observă o reţea de fibrină care ocupă alveolele în totalitate. În stadiul de *hepatizaţie cenuşie* plămânul este mai greu şi are culoare cenuşie-gălbuie. Docimazie negativă. Microscopic, exsudatul fibrinos intraalveolar se încarcă cu leucocite neutrofile. În stadiul de *rezoluţie* are loc fluidificarea enzimatică a fibrinei şi distrugerea leucocitelor. Exsudatul fluidificat este în parte expectorat, în parte resorbit prin căile limfatice. Plămânul se reîncarcă cu aer (reapar ralurile crepitante). Stadiile pneumoniei aşa cum au fost descrise apar numai în cazurile netratate. Prin chimio şi antibioterapie evoluţia se scurtează datorită resorbţiei rapide a exsudatului.

Complicaţiile sunt determinate fie de evoluţia procesului patologic în plămân, fie de leziuni hematogene la distanţă. Pneumonia lobară se însoţeşte de o limfadenită traheobronşică şi de o pleurită serofibrinoasă *(pleuropneumonie)*. Organizarea exsudatului pleural poate duce la aderenţe pleurale. O altă complicaţie pleurală este *empiemul pleural* (pleurezie purulentă). Prin extinderea infecţiei la pericard apare *pericardită*. Diseminarea hematogenă poate determina: *meningită, abces cerebral, endocardită sau septicemie*. Lezarea toxică a ficatului determină apariţia icterului (aşa-zisa pneumonie biliară). Complicaţiile intrapulmonare se datorează fie diminuării resorbţiei exsudatului cu fibrozare (apariţia *pneumoniei cronice sau carnificare),* fie transformării pneumoniei lobare într-un *abces pulmonar.*

2. PNEUMONIA ÎN FOCARE

Cuprinde un grup de afecţiuni cu etiologie şi morfologie heterogene. Trăsătura caracteristică este prezenţa unor focare inflamatorii pulmonare multiple situate intraalveolar care se pot extinde şi interstiţial.

a) **Bronhopneumonia**

Reprezintă forma de inflamaţie pulmonară descendentă (adică evoluând descendent de la o infecţie a căilor aeriene). Focarele inflamatorii pulmonare

Scanned with OKEN Scanner

sunt răspândite, în special în porţiunile postero-bazale ale plămânilor. Aceste focare au o consistenţă crescută faţă de ţesutul pulmonar învecinat. Deoarece focarelor nu apar concomitent, au mărime inegală şi conţin un exsudat variabil (purulent, fibrinos, seros). Din această cauză, la secţionarea plămânului se găseşte un aspect polimorf. Focarele bronhopneumonice pot conflua, ocupând un lob întreg *(Bronhopneumonie confluentă pseudolobară).* Agenţii cauzali sunt: pneumococii, streptococii, stafilococii. Bronhopneumonia streptococică are tendinţa să se extindă şi interstiţial; bronhopneumonia stafilococică tinde la abcedare. O formă specială este *bronhopneumonia stafilococică a sugarului* care are un prognostic grav, putând evolua spre abcese pleurale şi piopneumotorax.

b) **Pneumonia în focare metastatice**

Apare prin diseminarea hematogenă a microbilor în plămân. Spre deosebire de bronhopneumonie, focarele purulente nu sunt dispuse în jurul bronhiilor.

c) **Pneumonia de aspiraţie**

Se datorează aspiraţiei de alimente, suc gastric sau corpi străini. O formă specială este reprezentată de pneumonia prin aspiraţie de lichid amniotic la nou-născut.

3. PNEUMONIILE INTERSTIŢIALE

Sunt produse de diferite virusuri: mixovirusuri, adenovirusuri, rinovirusuri şi enterovirusuri.

Se caracterizează prin leziuni inflamatorii alveolare şi interstiţiale, care evoluează concomitent cu o bronşită sau bronşiolită. Punctul de atac al virusurilor este epiteliul ciliat din bronhii. În urma proliferării celulare, apar în multe boli virale pulmonare, celulele gigante cu incluzii în nucleu şi/sau citoplasmă. În interstiţiu apare un infiltrat cu celule rotunde realizând aspectul unei pneumonii interstiţiale care se poate vindeca fără cicatrice sau se transformă într-o pneumonie interstiţială cronică cu fibroză difuză sau în focare. La infecţia primară virotică se adaugă frecvent o inflamaţie acută bacteriană, care agravează prognosticul. Inflamaţia se poate extinde de-a lungul septurilor pulmonare, peribronşic sau intralobular.

În funcţie de etiologie găsim:

a) **Pneumonia rujeolică** începe cu o bronşiolită care se extinde peribronşic. În septuri se constată un infiltrat limfo-monoplasmocitar. Datorită infectării secundare cu microbi se constată focare alveolare purulente. O caracteristică a pneumoniei rujeolitice este prezenţa de *celule gigante* care apar însă şi în tusea convulsivă. Acestea conţin până la 100 nuclei; în citoplasmă, se găsesc incluzii virotice.

b) **Pneumonia gripală** se caracterizează în formele acute (în marile epidemii de gripă) printr-un edem hemoragic pulmonar, uneori asociat cu fibrină şi prin necroze ale mucoasei bronşice, pereţilor vasculari şi pleurei. Foarte frecvent pneumonia gripală se suprainfectează cu microbi piogeni dând pneumonii nodulare abcedate, care dau numeroase complicaţii: abcese pulmonare, necroze hemoragice pulmonare, empiem pleural.

Scanned with OKEN Scanner

c) **Infiltratul pulmonar cu eozinofile** Se caracterizează printr-o infiltrare pulmonară nodulară cu eozinofile: pneumonie focală cu eozinofile. Este produsă de paraziţi (în special ascarizi) sau alergeni (polen, medicamente, mijloace de contrast).

d) **Pneumonia interstiţială plasmocitară** a sugarului produsă de *Pneumocystis carinii.* Această boală apare la nou- născuţii prematuri (în cazurile cu imunodepresie, de ex. în SIDA unde apare ca principala infecţie oportunistică) şi se manifestă printr-o insuficienţă respiratorie severă. Microscopic se găsesc infiltrate plasmocitare între acinii pulmonari şi un exsudat spumos intraalveolar, format din colonii de protozoare (sau micoce) (pneumocystis carinii). Agentul cauzal are dimensiunea de 1-2 microni, formează chiste cu 8 spori şi poate fi bine observat cu coloraţiile PAS, Gram şi Giemsa.

4. PNEUMONII CRONICE

Inflamaţiile pulmonare, care nu se vindecă în câteva săptămâni, duc la apariţia pneumoniilor cronice. Acestea se caracterizează prin prezenţa unui ţesut de inflamaţie granulomatos cu alterarea ţesutului pulmonar şi cicatrizare, denumite *Induraţie, Carnificare* sau *Fibroză pulmonară.*

În etiologia pneumoniilor cronice intervin afecţiuni foarte diverse. Morfologic se deosebesc: 1. pneumonii cronice predominant alveolare (ca urmare a infecţiilor bacteriene serogene) şi 2. pneumonii cronice interstiţiale (după infecţii virotice sau produse de alergene).

a) **PNEUMONIA CRONICĂ ALVEOLARĂ CU CARNIFICARE**

În cazul când nu are loc resorbţia exsudatului fibrinos în pneumonia lobara sau în bronhopneumonii, rezultă o pneumonie cronică alveolară. Această afecţiune apare datorită unui aflux leucocitar diminuat în alveole, ceea ce face dificilă sau imposibilă resorbţia fibrinei, care se transformă în trombi de fibrină hialinizată. O întârziere sau imposibilitate a resorbţiei fibrinei din alveole se întâlneşte în scăderea rezistenţei organismului (de ex. la bătrâni) sau într-o terapie insuficientă cu antibiotice. Macrofagele, în număr insuficient spre a fagocita fibrina, suferă procese degenerative. Concomitent are loc şi o proliferare de fibroblaste care transformă fibrina în ţesut conjunctiv fibrilar. În etapa finală, rămâne numai un ţesut pulmonar nefuncţional, retractat, golit de aer *(carnificare pulmonară).*

b) **PNEUMONIE CRONICĂ INTERSTIŢIALĂ**

În acest caz modificările sunt situate în ţesutul interstiţial pulmonar. Afecţiunea evoluează în trei stadii: 1. stadiul iniţial cu edem alvolar (alveolită) şi hialinizarea ţesutului conjunctiv; 2. stadiul secundar cu proliferare de fibroblaste şi histiocite; 3. stadiul fibrilar cu apariţia *fibrozei pulmonare* difuze sau în focare.

Agenţii cauzali sunt foarte variaţi: infecţii (viroze, TBC), intoxicaţii chimice (gaze toxice, medicamente), noxe fizice (iradierea); factori alergici şi imunologici (reumatism, sclerodermie, hemosideroză pulmonară); tulburări circulatorii (plămânul de stază), tulburări metabolice endogene (calcinoza pulmonară, uremia), factori blastomatoşi (histiocitoză, reticulozele).

Scanned with OKEN Scanner

Fibrozarea determină o diminuare a parenchimului pulmonar, în special a sistemului de capilare şi retracţie pulmonară progresivă *("ciroză pulmonară")*.

Indiferent de etiologie, apar diferite forme de fibroză: *fibroza perilobulară* în special în focare; *fibroza peribronşică* are ca punct de plecare o bronşită sau o bronşiolită cu stenoză, ducând la emfizem; *fibroza perialveolară* este urmarea unei alveolite şi perialveolite cu catar alveolar şi vasculită, produsă de iradieri, infecţii virotice, colagenoze (sclerodermie, eritematodes) şi procese imunoalergice (reumatism, etc). *Fibroza pulmonară difuză progresivă* (sindromul Hamman-Rich) reprezintă prototipul fibrozei perialveolare. Evoluează în final spre o fibroză pulmonară chistică cu insuficienţă respiratorie gravă.

5. MICOZELE PULMONARE

Infecţiile micotice pot leza plămânul primar - aerogen sau secundar - hematogen. Agenţii cauzali sunt fungii (ciupercile patogene): Blastomicoza, Histoplasmoza, Sporotricoza (micoze exogene) sau fungii saprofiţi care, în anumite condiţii (scăderea rezistenţei, modificarea florei microbiene sub acţiunea medicamentelor), pot deveni patogene (micoze endogene). Din acest grup face parte moniliaza (sau candidoza).

Infecţiile micotice determină în general o reacţie tisulară granulomatoasă, cu tendinţă la necroză, încât focarele micotice seamănă cu cele din TBC. Microscopic, granuloamele miceliene sunt formate din: histiocite, celule epitelioide, celule gigante. Foarte frecvent se găsesc şi fungii respectivi, folosind în special metoda de coloraţie PAS.

6. TUBERCULOZA PULMONARĂ

Datorită măsurilor profilactice (vaccinarea cu BCG) şi folosirii chimioterapiei, frecvenţa TBC a scăzut simţitor.

1. **TBC PULMONARĂ PRIMARĂ** (complexul primar şi consecinţele sale).

Plămânul reprezintă cea mai frecventă localizare a TBC primare. *Afectul primar TBC* (care reprezintă locul de contact al B.K. cu organismul) este situat în zonele pulmonare bine aerate (în segmentele 2 şi 3 din lobul superior drept). Dimensiunile variază de la un bob de mazăre la o alună. Microscopic se observă în stadiile iniţiale: descuamare celulară şi exsudat serofibrinos, care ulterior se transformă în necroză cazeoasă. Prin apariţia ţesutului de granulaţie specific (foliculi TBC), afectul primar este delimitat la ţesutul pulmonar în jur. Cu timpul, afectul primar se cicatrizează şi se calcifică. Calcificarea apare cam după 6 luni, de regulă la 1 - 2 ani de la debutul infecţiei.

De la nivelul afectului primar, bacilul Koch migrează pe căile limfatice (unde produce o *limfangită TBC*) spre ganglionii hilari, dând *adenopatia satelită*. La acest nivel găsim foliculii TBC, cazeificare şi calcificare.

Afectul primar, limfangita TBC şi adenopatia satelită formează împreună *complexul primar TBCX*, care reprezintă în 50% din cazuri singura manifestare a tuberculozei.

Complexul primar complicat (M. Nasta şi col.) se datorează suprainfecţiilor cu bacili Koch şi scăderii rezistenţei organismului. Consecinţele

Scanned with OKEN Scanner

complexului primar complicat sunt: afectul primar complicat, adenopatia satelită complicată, fistula gangliobronşică şi tuberculoza diseminată.

Afectul primar complicat se poate extinde ajungând la dimensiuni mari *(pneumonie cazeoasă)*. Masa de cazeum se poate ramoli şi excava dând *caverna primară*.

Adenopatia satelită complicată se caracterizează prin extinderea infecţiei de la ganglionii hilari la ganglionii paratraheali. Ganglionii iau aspecte pseudotumorale şi aderă la organele din jur (trahee, esofag, pericard). Concomitent, infecţia se extinde la pleură dând o pleurită exsudativă.

Fistula gangliobronşică apare printr-o comunicare directă pe cale limfatică între ganglionii cazeificaţi şi mucoasa bronşică sau printr-o cale neoformată de leziuni cazeoase între ganglioni şi mucoasa bronşică. Evacuarea masei de cazeum din ganglioni prin fistulă în lumenul bronşic determină apariţia cavernei ganglionare. Leziunile TBC din peretele bronhic cu obstrucţia lumenului bronşic dau o atelectazie pulmonară, denumită clinic *epituberculoză*.

TBC primară diseminată reprezintă generalizarea infecţiei TBC pe cale hematogenă (cea mai importantă), limfogenă, limfohematogenă şi bronşică. Diseminarea tuberculozei poate fi limitată la plămân sau se poate extinde la majoritatea organelor.

TBC acută miliară reprezintă o diseminare hematogenă la majoritatea organelor, în special plămân, splină, rinichi, meninge. Macroscopic se găsesc granulaţii şi/sau tuberculi miliari de mărimea unui bob de mei (millium = mei) sau linte, albicioşi-cenuşii, uneori cu centrul gălbui-cazeificat.

Datorită leziunilor TBC bronşice apar *focare acino-nodulare* TBC şi bronşiolită cazeoasă. Microscopic se găsesc aspecte variabile: alveolită cazeoasă sau foliculi cu celule gigante, epitelioide şi cazeificare. În evoluţia favorabilă a TBC miliare, în special sub acţiunea chimioterapiei, se găseşte o înlocuire cu ţesut conjunctiv-cicatriceal a nodulilor TBC şi o fibroză interstiţială pulmonară.

Din punct de vedere clinic se găsesc trei aspecte ale TBC miliare: 1. forma gravă toxică; 2. forma pulmonară (cu dispnee şi cianoză) şi 3. forma meningeală. Punctul de plecare al TBC miliare este la copil şi tânăr afectul primar complicat, în timp ce la bătrâni punctul de plecare este adenopatia complicată.

2. TBC PULMONARĂ POSTPRIMARĂ (FTIZIA PULMONARĂ)

În cadrul ftiziei pulmonare are loc o distrugere progresivă a plămânului. Ftizia pulmonară apare prin mai multe modalităţi: dintr-un complex primar complicat, prin diseminarea hematogenă, prin exacerbarea unor focare TBC vechi sau printr-o nouă infectare aerogenă. Ftizia are de obicei punctul de plecare dintr-un focar Tbc situat la vârful pulmonului denumit nodul de reinfecţie (nodulii Simon sau Aschoff-Puhl). Clinic, primul semn al existenţei acestor noduli este prezenţa *infiltratului precoce infraclavicular (infiltratul precoce Assmann)* care se poate resorbi sau, mai frecvent, se cazeifică. Odată cu drenarea conţinutului cazeos, apare *caverna precoce*. Predispoziţia localizării apicale a nodulilor de reinfecţie se explică prin particularităţile circulaţiei pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

Ftizia pulmonară debutează în lobii superiori de unde se extinde apico-caudal, în special pe cale bronşică (bronşită cazeoasă). Pe lângă diseminarea de vecinătate, există şi diseminări la distanţă. Evoluţia tuberculozei este determinată de diseminarea infecţiei şi de natura focarelor TBC. Focarele exsudative tind să se cazeifice şi să formeze caverne. Focarele productive au tendinţa de cicatrizare şi retracţie. În funcţie de tipul focarelor TBC distingem: ftizia productivă, exsudativă şi cavernoasă.

Ftizia pulmonară productivă se caracterizează prin formarea de focare acinoase care evoluează spre retracţie fibroasă a plămânului. Aspectul în cocardă al focarelor (cicatrizare centrală şi noduli productivi periferici) explică extinderea continuă a TBC.

Ftizia pulmonară exsudativă este reprezentată de focare pneumonice cazeoase şi tuberculoame. În funcţie de mărimea focarelor deosebim: pneumonii cazeoase acinoase cu noduli de la un bob de linte la un bob de mazăre, pneumonii lobulare şi pneumonii lobare.

Tuberculoamele sunt focare de necroză bine delimitate, rotunde, cu un diametru de 1 - 5 cm, situate în special în lobii superiori. Unele tuberculoame au o structură stratificată, concentrică.

Ftizia pulmonară cavernoasă rezultă din ramolirea şi evacuarea focarelor cazeificate.

Caverna acută apare prin dezagregarea acută a focarelor cazeoase multiple, ducând la formarea unor cavităţi multicamerale. Cavernele din apropierea pleurei se pot deschide în pleură, dând un piopneumotorax TBC. Macroscopic au pereţii subţiri, neregulaţi, acoperiţi cu cazeum. *Caverna cronică* posedă un perete gros format la interior din ţesut de granulaţie specific şi la exterior din ţesut conjunctiv fibrozat. În procesul de vindecare, caverna se retractă, dând o cicatrice şi atelectazia ţesutului pulmonar învecinat. Hemoragiile din cavernă apar prin eroziunea vaselor mari. Hemoptizia este urmarea ruperii unui anevrism de eroziune (Anevrisme cavernoase - Rasmussen).

Ftizia pulmonară duce la *tulburări generale grave* (caşexie, anemie), *extinderea extrapulmonară* (TBC laringean cu ulceraţii extinse la cartilagiul laringean, la trahee şi la amigdale şi intestinal cu prezenţa de ulceraţii în special la cec). Pe seroasă se constată noduli mici gălbui înconjuraţi de limfatice dilatate. Peforarea unei ulceraţii intestinale detrmină fie o peritonită acută purulentă, fie o peritonită cronică TBC. Frecvent se asociază şi o steatoză hepatică.

Perturbările funcţiei pulmonare sunt dependente de extinderea şi durata procesului tuberculos. În cursul tuberculozelor nodulare, funcţia respiratorie este mai puţin modificată. Odată cu apariţia pleureziilor, a pneumotoracelui şi a paraliziei diafragmatice, capacitatea respiratorie este mult diminuată. Cicatricile şi stenozele bronhiolare determină apariţia emfizemului cicatriceal. Stenozările din arborele circulator pulmonar, consecutive cicatricilor, duc la o creştere marcată a sarcinii în circulaţia pulmonară cu apariţia *cordului pulmonar*. În toate formele de TBC pulmonară cronică avansată ca şi în empiemul pleural cronic TBC este posibilă apariţia *amiloidozei*.

Scanned with OKEN Scanner

7. PNEUMOCONIOZELE

Reprezintă afecţiuni produse prin inhalarea de pulberi, acumularea acestora în pulmon şi modificările consecutive ale ţesutului pulmonar. Aceste modificări tisulare depind de: constituţia chimică a pulberilor, structura particulelor, cantitatea şi durata expunerii la pulberi.

În funcţie de reacţia de proliferare conjunctivă pulmonară la contactul cu pulberile inhalate, pneumoconiozele se împart în: pneumoconioze necolagene şi pneumoconioze colagene.

a) PNEUMOCONIOZE NECOLAGENE

Din această categorie fac parte: antracoza, stanoza (care apare la muncitorii din minele de staniu), sideroza (la muncitorii din minele de fier) şi baritoza (la muncitorii din industria bariului). Aceste pneumoconioze se caracterizează prin acumularea pulberilor specifice în macrofagele alveolare care migrează la distanţă. Reacţia pulmonară este în general absentă. În funcţie de intensitatea acumulării pulberilor şi de eventuala contaminare cu pulberi de siliciu poate apare şi fibroză. Dintre aceste pneumoconioze, cea mai frecventă este antracoza.

Antracoza este produsă prin inhalarea pulberii de carbon din atmosferă, care nu este patogenă şi nu determină modificări ale funcţiei pulmonare. Este cea mai frecventă penumoconioză neprofesională. Apare la locuitorii centrelor urbane şi industriale şi la fumători. Nu se însoţeşte de reacţii inflamatorii pulmonare. Macroscopic apare ca depuneri în reţeaua sau ca pete de culoare neagră vizibile pe pleură sau pe suprafaţa de secţiune a plămânului. Microscopic se observă granule fine negricioase captate de macrofagele alveolare care le transportă în interstiţiu şi apoi prin limfatice în ganglionii regionali.

b) PNEUMOCONIOZELE COLAGENE

1. **Silicoza** este produsă de inhalarea de pulbere de siliciu care determină o reacţie a ţesutului conjunctiv pulmonar dependent de cantitatea inhalată şi de durata expunerii. Afecţiunea apare la minerii din minele bogate în cuarţ, muncitorii din carierele de piatră şi la cei din industria care utilizează materiale bogate în siliciu (sticlărie, porţelan). Particulele de bioxid de siliciu cristalin cu dimensiuni între 1 - 5 microni, duc la constituirea nodulilor *silicotici*. Aceştia constau iniţial din histiocite încărcate cu pulbere, dispuse lax; cu timpul, datorită formării fibrelor de reticulină şi hialinizării acestora, iau o dispoziţie concentrică. Nodulul silicotic complet dezvoltat conţine un centru fără celule şi un înveliş periferic bogat în fibre colagene hialinizate. În expuneri prelungite la pulbere de siliciu, se ajunge la formarea de noduli confluenţi, cenuşii şi la constituirea de cicatrici întinse. Reacţia histiocitară întinsă determină fibrozarea şi hialinizarea plămânului cu obliterări vasculare consecutive şi distrugerea ţesutului elastic.

Patogenie. Numai particolele de siliciu de 0,5 - 5 μ sunt periculoase deoarece numai acestea pătrund în alveole, unde sunt fagocitate de macrofagele alveolare. Siliciul fiind toxic, lezează membrana macrofagelor. Macrofagele lezate secretă monokine care favorizează depunerea de colagen. Cantitatea de siliciu inhalată este importantă, dar un rol important îl au şi reactivitatea imunitară individuală.

Scanned with OKEN Scanner

Localizarea preferenţială a nodulilor silicotici în segmetele mijlocii ale pulmonului determină apariţia unei imagini caracteristice "în fluture" vizibilă la examenul radiologic.

Zonele cicatriceale prezintă procese retractile întinse şi calcificări. La periferia zonelor cicatriceale apare ţesut de granulaţie care duce la extensia procesului fibros cu transportul particolelor de pulberi în zonele pulmonare învecinate, fără să fie nevoie de o nouă expunere la pulberi.

Pentru a se diferenţia silicoza de alte granuloame fibrozante o mare importanţă o are demonstrarea polaroscopică a particolelor birefringente de bioxid de siliciu în interiorul spaţiilor dintre fibrele de colagen ale nodulului silicotic.

Transportul particolelor de siliciu prin căile limfatice determină apariţia la nivelul ganglionilor hilari a nodulilor silicotici şi a cicatricilor fibroase. Silicoza limfoganglionară poate depăşi capsula ganglionară, invadând ţesuturile din jur. Apar astfel stenoze vasculare şi bronşice precum şi rupturi ale peretelui bronhic.

2. **Silicozele mixte** se caracterizează prin asocierea nodulilor silicotici şi alte pulberi. Exemplul tipic este *antracosilicoza* care apare la minerii din minele de cărbune. În centrul nodulilor este concentrată pulberea de siliciu, iar la periferie se găseşte praf de cărbune. Nodulii au o culoare neagră-cenuşie. Prin includerea vaselor în noduli apar leziuni vasculare întinse. Alte silicoze mixte sunt: plămânul cu pulbere de granit, plămânul cu pulbere de porţelan şi plămânul cu pulbere de grafit.

3. **Silicatoza** se caracterizează prin fibroze pulmonare foarte întinse, în absenţa nodulilor silicotici. Dintre silicaţi fac parte: azbestul, talcul, caolinul.

AZBESTOZA, cea mia frecventă silicatoză, se caracterizează prin prezenţa corpilor azbestozici. Aceştia constau din particole de pulbere de azbest aciculare, delimitate de un înveliş proteic. Datorită acumulării de fier în învelişul proteic, corpii azbestozici se colorează în brun-gălbui. Odată cu formarea corpilor azbestozici apare şi o fibroză pulmonară întinsă favorizată de iritaţia mecanică dată de prezenţa fibrelor lungi de azbest inhalate în pulmon.

Complicaţiile pneumoconiozelor colagene Ca urmare a silicozei pulmonare apar zone de emfizem datorită retracţiei cicatriceale şi stenozelor bronşice. O formă specială o constituie emfizemul centrilobular din plămânul cu antracosilicoză. Fibroza pulmonară din azbestoză determină o induraţie masivă a pulmonilor. Consecinţa tulburărilor în circulaţia pulmonară este apariţia cordului pulmonar. Asocierea silicozei cu artrita reumatoidă dă sindromul Caplan.

Cea mai frecventă complicaţie a silicozei este tuberculoza care apare la 35 - 65% din bolnavii de silicoză. Tuberculoza apare prin exacerbarea nodulilor pulmonari TBC apicali sau a nodulilor vechi TBC din ganglionii hilari. Silicotuberculoza determină stenoze bronşice, fistule esofagiene şi anevrisme cu hemoragii. Cauza decesului este fie o tuberculoză progresivă, fie insuficienţa cordului drept.

Scanned with OKEN Scanner

Azbestoza se asociază cu carcinomul bronşic sau cu mezoteliomul pleural. Dimpotrivă, nu există nici o corelaţie între silicoză şi cancerul bronhopulmonar.

3. **ALTE PNEUMOCONIOZE**

Plămânul prin pulbere de aluminiu: caracterizat printr-o fibroză pulmonară de culoare cenuşie. Particolele de aluminiu sunt înconjurate de un înveliş proteic conţinând şi o cantitate mică de fier.

Berilioza se observă la muncitorii din industria corpurilor de iluminat. Se caracterizează printr-o pneumonie interstiţială şi granulomatoasă cu celule gigante. În stadiul final apare o granulomatoză beriliozică.

Bissinoza este o pneumoconioză determinată de inhalarea fibrelor de bumbac, in şi cânepă, în apariţia căreia joacă un rol şi eliberarea de histamină la nivelul pulmonului.

Alte pneumoconioze cuprind: plămânul de fermier, plămânul culegătorilor de ciuperci, bagasoza (produsă prin fibre de trestie de zahăr). Un rol important în aceste ultime pneumoconioze îl are hipersensibilitate a individuală la inhalarea pulberilor respective, de obicei contaminate cu alergene microbiene sau protozoare.

VI. TUMORILE

1. TUMORILE BENIGNE

Sunt puţin frecvente şi dau rareori semne clinice.

1. **Tumorleta** este greu vizibilă macroscopic. Se dezvoltă în legătură cu o bronhie într-o zonă inflamată sau cicatrizată. Microscopic: rare aglomerări de celule epiteliale, de aspect fuziform situate într-o stromă colagenă. Adesea celulele tumorale par situate într-un vas limfatic.

2. **Chemodectomul** apare foarte rar. Microscopic are celule identice tumorii corpusculului carotidian, cu o reţea capilară bogată.

3. **Tumora cu celule clare.** Macroscopic: mase sferoidale bine delimitate. Microscopic: celule mari, cu citoplasmă clară, bogată în glicogen intens PAS^{+}). Unele conţin granulaţii neuro-secretorii. Histogeneza neclară: carcinoidsau din fibre musculare netede.

4. **Papilomul** de dimensiuni mici, aspect verucos, Microscopic: papile acoperite de epiteliu pavimentos.

5. **Tumori mezenchimale:** apar rar: condrom, lipom, fibrom, cilomiom; foarte rar mioblastomul granular.

2. TUMORILE MALIGNE

A. CARCINOMUL BRONHO-PULMONAR

1. Date statistice, etiologice, patogenie

Frecvenţa cancerului bronho-pulmonar a crescut semnificativ în ultimele decenii fiind, alături de cancerul gastric, cel mai des întâlnit cancer la om. Are o predilecţie marcată pentru sexul masculin, raportul între bărbaţi şi femei fiind de 4:1. Cancerul bronhopulmonar reprezintă 30% din totalitatea cancerelor la bărbat.

Scanned with OKEN Scanner

Etiologia cancerului bronhopulmonar este multiplă şi se bazează pe acţiunea sinergică a mai multor factori exogeni.

1. *CARCINOGENI CHIMICI* între care rolul cel mai important revine tutunului. Fumatul creşte riscul apariţei cancerului bronhopulmonar de la 5 la peste 15 ani. Riscul creşte cu durata fumatului. Renunţarea la fumat diminuă treptat riscul. Fumatul de tutun măreşte riscul şi la nefumători. Văduvele marilor fumători dezvoltă mai frecvent cancer bronhopulmonar decât femeile care nu fumează. Nu este încă precizat cum acţionează tutunul, probabil prin: benzpiren, arsenic şi alţi carcinogeni. Posibil că tutunul acţionează ca un promotor determinând apariţia cancerului în ţesutul pregătit prin alt agent. Peste 90% din fumători prezintă în trahee şi bronhii metaplazie epidermoidă, displazie şi carcinoame in situ.

Alţi carcinogeni chimici sunt: azbestul, beriliul, arsenicul, cromul,nichelul, clorura de vinil, gudroanele de cărbune.

2. *CARCINOGENI FIZICI:* substanţele radioactive, uraniul, radiul, toriul.

3. *FACTORII EREDITARI:* un rol genetic indirect ar exista la familiile cu o incidenţă crescută la neoplazii.

4. *FACTORII GEOGRAFICI:* În Japonia, cancerul bronhopulmonar are o frecvenţă mai scăzută decât în USA.

5. *ONCOGENE ŞI FACTORI DE CREŞTERE.* S-a evidenţiat recent că toate *oncogenele virale* derivă din *genoame celulare normale,* numite *proto-oncogene* (sau oncogene celulare). Oncogenele virale nu sunt propriu-zise copii ale oncogenelor celulare, ci diferă printr-un *aminoacid,* deleţii, inserţii, etc. Această observaţie a sugerat teoria generală că oncogenele celulare sunt normale şi probabil reprezintă gene importante în reglarea creşterii şi diferenţierii. Alterări moleculare ale oncogenelor sau ale reglării lor pot determina creşteri şi diferenţieri anormale celulare (caracteristice neoplaziei).

Retrovirusurile nu posedă oncogene, dar se integrează lângă oncogenele celulare, pe care le subordonează, sub controlul transcriptazei virale. Pentru neoplaziile bronhopulmonare, cele mai frecvente sunt cele din familia "ras": Ha-ras. Transformarea malignă a oncogenelor "ras" se face printr-o singură mutaţie punctiformă a unui aminoacid terminal al genei ras.

2. **Forme macroscopice**

În funcţie de localizare şi diseminare există trei forme de cancer pulmonar.

1. *CARCINOMUL BRONHOPULMONAR CENTROHILAR* este forma cea mai frecventă (70%), având locul de pornire într-o bronhie principală sau lobară. Tumora primară şi metastazele ganglionare se contopesc frecvent, dând un conglomerat tumoral. Iniţial, cancerul apare ca o îngroşare albicioasă a peretelui bronşic care stenozează sau obliterează bronhia. Extinderea tumorală se poate face prin continuitate în parenchimul pulmonar sau pe cale limfatică către ganglionii bronhopulmonari sau peribronşic până la pleură.

2. *CARCINOMUL BRONHOPULMONAR* periferic apare ca un nodul fără margini precise, fără o legătură netă cu un ram bronhic. Metastazele în ganglionii hilari apar mai târziu. O formă specială este *tumora Pancoast* care se extinde de la domul pleural spre peretele toracic, înglobând simpaticul cervical şi rădăcinile nervoase cervicale. Rezultă un sindrom clinic cu: dureri în braţ,

Scanned with OKEN Scanner

sindrom Horner, atrofia musculaturii mâinii. Carcinoza pleurală poate înconjura plămânul ca o manta. Tumora primitivă pulmonară poate fi foarte mică încât diagnosticul diferenţial cu un mezoteliom pleural este adesea dificil.

3. *CARCINOMUL BRONHOPULMONAR DIFUZ* este mai rar decât celelalte două forme. Corespunde macroscopic tabloului unei bronhopneumonii. Celulele tumorale tapetează peretele alveolar şi pot umple lumenul alveolar. În cazul unei bronhopneumonii neoplazice trebuie să precizăm punctul de plecare al tumorii care poate fi: cancer bronhopulmonar cu bronhopneumonie neoplazică, metastazele pulmonare ale unui cancer extrapulmonar (de ex. gastric sau pancreatic) şi carcinomul primitiv alveolar (adenomatoza pulmonară malignă).

3. Forme microscopice

După tipul histologic deosebim următoarele forme:

1. *CARCINOMUL EPIDERMOID* (cel mai frecvent asociat cu fumatul) prezintă următoarele subtipuri: a) bine diferenţiat cu o stratificare evidentă celulară şi prezenţa de perle de cheratină; b) moderat diferenţiat cu cheratinizări intracelulare asociat cu plaje de celule nediferenţiate; c) slab diferenţiat format din celule mari, nediferenţiate, cu punţi intercelulare şi ozne mici de cheratinizare intracelulară.

2. *ADENOCARCINOMUL* are o frecvenţă în creştere; porneşte din glandele submucoase ale bronhiilor mici. Se găsesc următoarele forme microscopic: *acinar* (cu formare de lumene glandulare), secretante de mucină sau nesecretante, bine moderat şi slab diferenţiat; *papilar; cicatriceal* (în 25 - 50% din cazuri adenocarcinomul se dezvoltă pe o cicatrice pulmonară, situată subpleural sau în lobii superiori).

3. *ADENOCARCINOMUL BRONHIOLO-ALVEOLAR* disemineză pe pereţii spaţiilor aeriene ce servesc ca stromă de creştere pentru celulele neoplazice.

Celulele sunt de aspect cilindric, conţin mucină, nucleul situat bazal are un aspect benign. Pot apare şi forme papilare.

Carcinomul bronho-alveolar porneşte din celulele Clara situate în bronhiole şi nu are legătură cu fumatul. Este adesea comparat cu o afecţiune virală a oilor denumită jaagsiekte, dela cuvântul sud-african "boala mobilă", fiindcă apărea la turmele care se deplasau dintr-un loc în altul. La oi, afecţiunea se manifestă ca o pneumonită interstiţială cu hiperplazia epiteliului alveolar. Rareori jaagsiekte se malignizează şi dă metastaze.

4. *CARCINOMUL MICROCELULAR* are un mare grad de malignitate. Porneşte din celulele mici, bazale ale epiteliului bronhic. Metastazează rapid. La microscopul electronic apar granulaţii neuroendocrine intracitoplasmatice. Prezintă următoarele tipuri:

a) *în bob de ovăz* ("oat-cell") sau limfocitoid. Celulele au de două ori dimensiunea unui limfocit normal, cu citoplasmă puţină, nuclei rotunzi, ovalari, cu cromatină fin dispersată, stroma fibrovasculară este de aspect fin. Datorită creşterii foarte rapide *nu* beneficiază de tratament chirurgical.

b) *intermediar fuziform, poligonal.* Celulele sunt de circa 3 ori cât un limfocit. Au o formă poligonală sau fuziformă, mitozele sunt mai bine vizibile, uneori pot apare celulele gigante prin fuziunea celulelor tumorale. S-ar părea că rezecţia chirurgicală ar avea un rol important în această formă

Scanned with OKEN Scanner

microscopică. Rezultă că diagnosticul microscopic are mare valoare în dirijarea actului terapeutic.

c) *combinat:* asocierea între carcinomul microcelular, tranziţie spre adenocarcinom sau macrocelular.

5. *CARCINOMUL MACROCELULAR* cu următoarele subtipuri:

a) *nediferenţiat* cu celule rotund-ovalare poligonale sau fuziforme, nuclei neregulaţi, polimorfi, cu nucleoli preominenţi;

b) *cu celule gigante,* cu mai mulţi nuclei; citoplasmă eozinofilă. Evoluţie foarte malignă.

6. *CARCINOMUL CU CELULE CLARE* este extrem de rar, în stare pură, dar plaje cu celule clare apar frecvent în carcinoamele epidermoide, adenocarcinoame şi macrocelulare.

Heterogenitatea carcinoamelor bronho-pulmonare

Se constată existenţa a numeroase combinaţii între diversele tipuri de cancere bronho-pulmonare, cea mai importantă asociere fiind carcinomul epidermoid cu adenocarcinomul. Se admite că stimulul carcinogenic iniţial afectează celulele pluripotente bazale sau celulare de rezervă din mucoasa bronşică, încât toate cancerele pulmonare sunt forme ale unui spectru de diferenţiere.

Celula stem ar sta la baza următoarelor tipuri:

a) - carcinoame cu celule scuamoase
- cu varietăţile: - epidermoidă şi
- macrocelulară nediferenţiată

b) carcinoame glandulare:
- adenocarcinom
- carcinom bronhiolo-alveolar

c) celula Kulchitzky:
- carcinom microcelular
- carcinoid atipic
- carcinoid tipic

Tipurile de heterogenitate sunt: 1. minoră (de subtip); 2. majoră în care sunt cuprinse următoarele tipuri histologice.

a) *MICROCELULAR* cu subtipurile: macrocelular, epidermoid, adenocarcinom.

b) *EPIDERMOID* cu subtipurile: macrocelular, adenocarcinom, microcelular; macro-adenocarcinom; macro$^+$ celular; micro$^+$ adenocarcinom; micro$^+$ macro$^+$ adenocarcinom.

c) *ADENOCARCINOM:* microcelular, macrocelular cu celule gigante, macro şi epidermoid.

d) *MACROCELULAR:* adenocarcinom, epidermoid, epidermoid$^+$ adenocarcinom, cu celule gigante$^+$ adenocarcinom.

Complicaţii locale

Localizările şi modul de diseminare sunt decisive pentru consecinţele carcinomului bronşic. Carcinoamele centrohilare duc la stenoze bronşice. Acestea determină retenţie de secreţii în ramurile distale bronşice, bronşectazii şi pneumonii de retenţie cu abcese. Resorbţia aerului din segmentele pulmonare respective duce la atelectazii segmentare care adesea

Scanned with OKEN Scanner

sunt un simptom precoce. Datorită limfangitei carcinomatoase sau pneumoniei neoplazice cu invazie pleurală sau pericardică apar pleurezii şi pericardite hemoragice. Extinderea tumorii poate determina de asemenea stenoze ale ramurilor arterei pulmonare sau tromboze neoplazice. Prin ulcerarea zonelor neoplazice apar hemoragii, caverne tumorale, suprainfecţii cu microbi (de ex. abcesul şi gangrena pulmonară) sau fistule esofagiene.

Metastazele

Ganglionii bronhopulmonari regionali sunt invadaţi precoce şi în peste 80% din cazuri. Prin invazia în venele pulmonare apar metastaze hematogene la distanţă. acestea se constată mai precoce în carcinomul microcelular decât în carcinomul epidermoid sau în adenocarcinom. Uneori metastazele la distanţă reprezintă primul simptom clinic înainte de diagnosticarea tumorii primare. Acest aspect poate fi întâlnit, de exemplu, în simptome neurologice neclare (diagnostic diferenţial între o tumoră cerebrală primară şi o metastază cerebrală) sau în dureri osoase. În 30% din cazuri apar metastaze în: creier, suprarenale, schelet. Relativ frecvent se găsesc metastaze în ficat, rinichi, tiroidă. Prognosticul depinde de tipul de tumoră şi de precocitatea diagnosticului.

O particularitate a carcinoamelor bronhopulmonare o constituie apariţia *sindroamelor paraneoplazice.* Menţionăm între aceste sindroame paraneoplazice producţia de ACTH de către carcinomul microcelular cu constituirea sindromului Cushing.

B. **CARCINOMUL PULMONAR**

Carcinomul creşte în general lent. Are sediul în bronhiile mari, lângă hil, ca o masă rotundă care pătrunde în bronhie. Poate invada plămânul din vecinătate. este constituit din celule de rezervă ale epiteliului bronşic. Poate secreta diferite substanţe: serotonină, kalikreină şi uneori ACTH dând simptome endocrine. Microscopic, carcinoidul este format din celule uniforme cu citoplasmă eozinofilă, cu nucleii cu cromatina fin dispersată. Pot apare aspecte în cordoane, benzi sau combinate. Stroma este laxă sau hialinizată. Se constată frecvent o arhitectură endocrină. Citoplasma conţine granulaţii argirofile. Carcinoidul are o creştere lentă în peretele bronşic dar poate da metastaze în ganglionii hilari. Circa 10% din carcinoide au un comportament agresiv şi sunt denumie *carcinoide atipice.* Macroscopic sunt de aspect plemorf cu mitoze atipice şi zone de necroză tumorală şi grupează carcinoidul la un loc cu carcinomul microcelular, sub denumirea de *tumori neuroendocrine.*

C. **TUMORI SECUNDARE (METASTAZE INTRAPULMONARE)**

Cele mai frecvente metastaze pulmonare se găsesc în: osteosarcom, carcinomul renal hipernefroid şi coriocarcinom (75% din toate cazurile). În peste 50% apar metastaze de la carcinomul tiroidian şi mamar precum şi de la melanoame; în peste 20% din cazuri de la cancere gastrice şi pancreatice, în circa 10 - 15% de la cancere uterine şi ovariene. În medie, în circa 30% din toate tumorile apar metastaze pulmonare. În bolile de sistem hematopoietic apar infiltrate pulmonare difuze şi nodulare. În boala Hodgkin se găsesc noduli pulmonari sau infiltrate masive care ocupă un lob întreg.

Scanned with OKEN Scanner

D. **HAMARTOMUL**

Este o malformaţie pseudotumorală de tip cartilaginos sau muscular. Hamartomul cartilaginos creşte lent şi nu invadează ţesutul din jur. Nu dă metastaze. La unii bolnavi cu scleroză tuberoasă pot apare hamartoame cartilaginoase sau musculare.

E. **LEZIUNI TUMORAL ASEMĂNĂTOARE**

Histiocitoza X poate apare şi în plămân, cea mai fecventă formă fiind granulomul eozinofil. Macroscopic se găsesc noduli multipli. Adesea, apar leziuni similare în vase. Microscopic se constată macrofage şi foarte frecvente eozinofile. Centrul leziunii este adesea necrotic sau cavitar.

E. PLEURA

I. TULBURĂRI CIRCULATORII

1. **Hidrotorace:** acumulare de lichid clar, galben-citrin în cavitatea pleurală, conţinând o cantitate redusă de proteine (sub 3%) cu reacţia Rivalta negativă (transudat). apare în: insuficienţa cardiacă, boli renale cronice, lipsă de aport proteic.

2. **Hemoragii. Hemotorax:** hemoragii punctiforme se găsesc în moartea prin sufocare; hemoragii întinse se întâlnesc la: înecaţi, traumatismele toracice, leucemii, diateze hemoragice. Colecţiile mari de sânge în torace (hemotorax) apar în: traumatisme toracice, anevrisme rupte; carcinoză şi TBC pulmonară.

II. PNEUMOTORAX

Pneumotorax: acumulare de aer în cavitatea pleurală, pornită din afară prin peretele toracic, sau din plămân, mai rar din esofag (în perforaţii esofagiene). Există diferite varietăţi de pneumotorax:

a) *pneumotorax deschis,* în traumatisme toracice, cu colaps pulmonar şi deplasarea mediastinului.

b) *pneumotorax închis,* prin traumatisme pulmonare fără comunicare directă cu exteriorul. Aerul penetrat în cavitatea pleurală determină retracţia plămânului.

Pneumotoraxul spontan apare prin pătrunderea aerului în cavitatea pleurală datorită ruperii veziculelor de emfizem pulmonar sau perforării unei caverne sau a unui abces.

Pneumotoraxul terapeutic se utilizează în tratamentul tuberculozei pentru a colaba plămânul şi a-l pune în repaos.

Scanned with OKEN Scanner

III. INFLAMAŢII (Pleurite)

Cauzele pleuritelor sunt multiple: leziuni pulmonare în contact cu pleura (pneumonii, bronhopneumonii, infarctul pulmonar, TBC), pericardite, mediastinite, leziuni ale peretelui toracic, stări septice, reumatism, uremie.

În funcţie de cantitatea de lichid deosebim: *pleurite uscate* şi *pleurite exsudative*. În funcţie de tipul de exsudat găsim următoarele forme de pleurite exsudative:

a) **Pleurită serofibrinoasă:** exsudat situat ca o manta în jurul pulmonului. În cantităţi mari de exsudat plămânul apare colabat.

b) **Pleurita fibrinoasă:** suprafaţa pleurală este acoperită de fibrină, cu aspect de "pilă". Prin îngroşarea şi organizarea fibinei apar aderenţe pleurale. Este cea mai frecventă formă de pleurită exsudativă. Apare în pneumonii, TBC, infarct pulmonar, uremie.

c) **Pleurită purulentă** (empiem pleural): prin pătrunderea microbilor în cavitatea pleurală. Puroiul poate fi răspândit difuz sau ca o colecţie limitată (empiem interlobar).

d) **Pleurită hemoragică** apare în TBC şi tumori.

CONSECINŢELE pleuritelor sunt: organizarea fibrinei şi îngroşarea pleurei *(pleurită fibroasă)* cu hialinoză şi aderenţe *(pleurită adezivă),* care se pot calcifica sau osifica. Procesul inflamator cronic pleural poate pătrunde în ţesutul pulmonar subpleural sau în peretele toracic. Aderenţele pleurale masive cu simfiza pleuropulmonară pot determina scolioza coloanei vertebrale, deplasări ale cordului şi mediastinului şi diminuarea funcţiei respiratorii.

IV. TUMORILE

Mezoteliomul pleural este format din mezotelii (celule de acoperire a pleurei) cu dispoziţie arhitecturală asemănătoare epiteliilor şi fibre conjunctive. Mezoteliile conţin mucopolizaharide. Mezotelioamele se împart în:

1. *Mezotelioame localizate:* sunt situate mai ales pe pleura viscerală sub formă de tumori încapsulate, cu creştere lentă. Microscopic se găseşte un aspect fibromatos cu incluzii izolate de structuri asemănătoare epiteliilor.

2. *Mezoteliomul difuz malign*, situat mai ales pe pleura parietală, apare în special la bărbaţi între 50 - 60 de ani, înconjoară plămânul ca o capsulă groasă, albicios-slăninoasă şi se asociază cu un exsudat hemoragic. Cu timpul invadează şi pleura viscerală. Microscopic este format dintr-un ţesut mezenchimal cu celule fuziforme şi fibre colagene prcum şi cuiburi de celule mezoteliale cu aranjament tubular şi microchistic. Poate da metastaze în ganglioni, ficat, schelet, rinichi. Se găseşte mai frecvent în azbestoză.

Metastazele pleurale au ca punct de plecare mai frecvent cancere primitive situate în: pulmon, esofag, tiroidă, mamelă, stomac.

Citodiagnosticul exsudatelor pleurale reprezintă o metodă utilă de diagnostic. În pleurite apar leucocite (polinucleare, limfocite, etc) şi celule mezoteliale unele cu vacuole fagocitare şi chiar cu mitoze. În cancerul pleural, celulele tumorale sunt aglomerate în placarde (formaţiuni în morulă).

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IX

APARATUL CARDIOVASCULAR

A. CORDUL

I. MALFORMAŢII CONGENITALE CARDIACE

Datorită embriogenezei sale complicate, cordul este, mai frecvent ca alte organe, sediul malformaţiilor congenitale. Aproximativ 1% din nou-născuţi prezintă malformaţii congenitale la nivelul cordului şi a vaselor mari. Stadiul malformaţiilor congenitale cardiace are astăzi o mare importanţă deoarece datorită progreselor chirurgiei, circa 3/4 sunt operabile.

Etiologia malformaţiilor cardiace este încă neclarificată. Printre factorii care pot determina apariţia acestor afecţiuni menţionăm: 1. factorii genetici incriminaţi în circa 10% din totalul malformaţiilor cardiace, în special în cadrul sindromului Down şi a sindromului Turner; 2. virozele gravidei, dacă acţionează între a 20-a şi a 50-a zi a graviditătii când are loc formarea cordului embrionar. Dintre viroze cel mai mare risc malformativ îl are rubeola, dar au fost observate malformaţii cardiace apărute după gripă, hepatită epidemică, poliomielită şi parotidită epidemică; 3. factorii metabolici, mai ales diabetul matern şi hipervitaminoza D.

Cele mai importante malformaţii cardio-vasculare sunt:

1. **Comunicarea interatrială** este caracterizată prin persistenţa găurii ovale Botal. Gravitatea depinde de mărimea defectului. În cazul când diametrul găruii ovale depăşeşte 15 mm sângele trece din atriul stâng în atriul drept, mărind sarcina ventricolului drept care trebuie să elimine un volum crescut de sânge. O circulaţie sanguină marcată din atriul drept în cel stâng apare când pe lângă persistenţa găurii ovale se găseşte şi o stenoză mitrală (Sindromul Lutembacher). În acest sindrom apare rapid o decompensare cardiacă dreaptă.

2. **Comunicarea interventriculară (Boala Roger)** este situată mai frecvent în porţiunea subaortică. Hemodinamic se găseşte un şunt sanguin de la stânga la dreapta, ceea ce determină o creştere a volumului sanguin în ambii ventriculi. În ventriculul drept apare şi creşterea presiunii sanguine ducând treptat la insuficienţă cardiacă dreaptă. O altă complicaţie este apariţia unei endocardite pe marginile defectului septal. Terminal, pot apare abcese cerebrale şi embolii paradoxale.

3. **Tetrada Fallot** rezultă prin coexistenţa a patru leziuni malformative: 1. Stenoza arterei pulmonare; 2. Dextropoziţia aortei situată călare pe septul interventricular şi primind astfel sânge din ambii ventriculi; 3. Comunicare

Scanned with OKEN Scanner

interventriculară; 4. Hipertrofia ventriculului drept. Din punct de vedere clinic bolnavii sunt foarte cianotici, încă de la naştere (Boala albastră). Fluxul sanguin pulmonar este mult redus, iar sângele care circulă prin aortă fiind derivat atât din ventriculul stâng cât şi din cel drept este puţin oxigenat. Hipoxia determină apariţia policitemiei, a degetelor hipocratice (în baghetă de toboşar) şi a unei dezvoltări staturale reduse. Prognosticul este sever dacă bolnavul nu se operează.

Mai rar decât tetrada Fallot este trilogia Fallot, caracterizată prin: 1. stenoza arterei pulmonare; 2. comunicare interatrială; 3. hipertrofia ventriculului drept.

4. **Persistenţa canalului arterial** poate exista ca leziune izolată sau asociată cu alte anomalii cardiace congenitale. Canalul arterial provine din al 6-lea arc aortic stâng şi leagă artera pulmonară stângă cu aorta sub emergenţa arterei subclaviculare stângi. La făt, sângele din ventriculul drept trece aproape în întregime în aortă prin canalul arterial, numai o cantitate mică circulând prin pulmonul nefuncţional. După naştere, odată cu apariţia funcţiei respiratorii pulmonare sângele nu mai trece prin canalul arterial, care se închide complet la circa 3 luni după naştere. Persistenţa canalului arterial determină creşterea activităţii ventriculului stâng şi, cu timpul, duce la insuficienţă cardiacă.

5. **Stenoza istmului aortic** (coarctaţia aortei) se însoţeşte de hipertrofia ventriculului stâng şi de circulaţia colaterală prin arterele mamare interne şi arterele intercostale prin care se restabileşte circulaţia cu artera abdominală. Există două tipuri de coarctaţie:

1. *Coarctaţie cu canal aortic închis* (forma adultă): stenoza este situată distal de fosta deschidere a canalului arterial (stenoza post ductală a istmului). Speranţa de viaţă este de 20 - 40 de ani. Se constată o creştere a presiunii sanguine prestenotice în teritoriul aortei toracice; circulaţia colaterală prin internă şi intercostală, respectiv arterele epigastrice; în aorta ascendentă, ectazie prestenotică asociată cu ateroscleroză severă şi hipertrofia ventriculului stâng.

2. *Coarctaţie cu canal aortic deschis* (forma infantilă): stenoza este situată proximal de deschiderea canalului arterial (stenoza preductalei). Artera pulmonară se continuă prin canalul aortic, direct în aorta descendentă. Nu se formează circulaţie colaterală. Apar cianoza jumătăţii inferioare a corpului. Speranţa de viaţă este de 2 - 4 ani.

II. LEZIUNI ENDOCARDICE

1. ENDOCARDITELE

Endocarditele reprezintă leziuni inflamatorii situate în special la nivelul valvulelor endocardice (endocardita valvulară). Endocarditele parietale apar mult mai rar. Endocarditele valvulare sunt mai frecvente în cordul stâng datorită presiunii sanguine crescute.

Endocarditele se clasifică în: a) abacteriene şi b) bacteriene.

Scanned with OKEN Scanner

a) **ENDOCARDITELE ABACTERIENE**

1. **Endocardită verucoasă reumatică**, reprezintă un proces alergic-hiperergic. Se localizează cel mai frecvent pe valvula mitrală; adesea sunt lezate concomitent valvla mitrală şi sigmoidele aortice.

Macroscopic se caracterizează prin *verucozităţi*, de 1 - 3 mm, cenuşiu-albicioase, asemănătoare cu dinţişorii de peşte, aderente, situate pe marginea liberă a valvulelor.

Microscopic, la baza verucozităţilor se observă o inflamaţie seroasă, urmată de depunere de fibrină, histiocite şi distrofie fibrinoidă a fibrelor de colagen. Apar concomitent leziuni endoteliale, ceea ce duce la acumularea de trombocite şi la formarea verucozităţilor. Mai târziu verucozităţile se organizează rămânând numai o îngroşare endotelială. În cazul redicivelor apar defecte valvulare.

2. **Endocardita verucoasă simplă** este asemănătoare cu cea reumatică, dar verucozităţile sunt ceva mai mari. Apare terminal, la bolnavii în vârstă cu afecţiuni consumptive (cancer, uremie), fiind denumită şi endocardită terminală sau marantică.

3. **Endocardita Libman-Sachs** apare în lupusul eritematos diseminat. Se caracterizează prin verucozităţi ceva mai mari decât cele din reumatism situate în special la baza valvelor. De obicei sunt lezate mai multe valve, mai ales mitrala şi tricuspida. Microscopic se găsesc resturi nucleare aglomerate (corpusculi hematoxifili).

b). **ENDOCARDITELE BACTERIENE**

1. **Endocardita bacteriană acută** este produsă de streptococi, stafilococi, pneumococi şi enterococi în cadrul unei septicemii. Microbii se localizează pe valvulele cordului, de unde se pot răspândi mai departe, determinând localizări în alte organe.

Macroscopic apar vegetaţii, necroze şi ulceraţii valvulare. Ulceraţiile se pot extinde la endocardul vecin, la muşchii papilari şi la miocard. Pot apare perforaţii, rupturi şi anevrisme valvulare. Rupturile valvulare pot duce la o insuficienţă valvulară acută. Extinderea inflamaţiei la miocard determină abcse miocardice.

Microscopic se găsesc granulocite numeroase, zone de necroză şi trombuşi conţinând colonii microbiene. Fragmente de trombii infectaţi se pot desprinde dând embolii septice cu localizări în creier, rinichi şi splină, unde dau infarcte septice.

2. **Endocardita bacteriană subacută** (sau endocardita lentă Osler) este cauzată în special de streptococul viridans, care se găseşte de obicei în gură. Microbii pot pătrunde în sânge (de ex. în cazul unei extracţii dentare), de unde se localizează pe endocardul valvular. Leziuni valvulare anterioare, de exemplu endocardita reumatică sau malformaţii valvulare, favorizează apariţia endocarditei subacute.

Macroscopic se găseşte un aspect ulcero-papilar. Zonele de necroză, mai reduse decât cele din endocardita acută, sunt acoperite de trombuşi cenuşiu-roşcaţi, de 1 - 10 mm înălţime. Cele mai frecvente localizări sunt pe valvula mitrală şi pe valvulele aortice, dar infecţia se poate extinde la endocardul parietal şi cordajele tendinoase.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic, leziunile constau din trombuşi formaţi din fibrină, trombocite, leucocite, bacterii şi zone de necroză. La baza trombilor se găseşte un ţesut de granulaţie.

Fragmentele de trombi rupte devin emboli conţinând bacterii, care se localizează în creier, rinichi (unde determină o nefrită în focar sau nefrita Löhlein) şi piele (nodulii Osler caracteristici situaţi în special în pulpa degetelor şi reprezentând o arteriolită toxic hiperergică). Splina apare mult mărită.

Evoluţia bolii este favorabilă dacă se aplică o terapie precoce. În cazul unor leziuni endocardice întinse, vindecarea se face cu defecte valvulare care pot atrage apariţia insuficienţei cardiace.

2. CARDIOPATIILE VALVULARE

Reprezintă sechele postinflamatorii cu deformări permanente ale valvulelor şi tulburări hemodinamice. Cele mai frecvente cardiopatii valvulare sunt urmarea reumatismului. Leziunile valvulare sunt situate în 50% din cazuri, exclusiv pe mitrală, în circa 25% pe mitrală şi sigmoidele aortice şi în circa 25% exclusiv pe sigmoidele aortice. Leziuni valvulare pot apare şi după endocardita lentă.

Organizarea trombilor determină îngroşarea aparatului valvular. Valvele devin rigide şi mai puţin mobile. Aderenţele între comisurile valvulare împiedică o deschidere valvulară suficientă, retracţiile valvulare împiedică o închidere valvulară suficientă. Rezultă astfel, respectiv, *stenozele* şi *insuficienţele valvulare*.

Efectele funcţionale ale stenozei se apreciază în funcţie de extinderea aderenţelor între comisuri şi de rigiditatea valvulară. Orificiul mitral poate fi foarte redus, rezultând o stenoză în butonieră sau în bot de peşte. În cazul când valvulele rigide şi îngroşate nu se mai pot închide complet, rezultă o leziune mixtă de stenoză şi insuficienţă. Stenozele pure sunt mai rare decât leziunile mixte.

Valvulele deformate pot deveni sediul altor leziuni ca: depuneri de colesterol şi calcificări.

1. *Stenoza mitrală:* atriul stâng este mult dilatat cu peretele îngroşat. Ventriculul stâng, primind mai puţin sânge se atrofiază; în urechiuşa şi atriul stâng se formează trombi parietali care sunt sursă de embolii; fragmentele de trombi care nu pot trece prin orificiul mitral duc la apariţia trombozei atriului stâng; presiunea în circulaţia pulmonară creşte; apare plămânul de stază; musculatura inimii drepte se hipertrofiază.

2. *Insuficienţa mitrală:* datorită acumulării sângelui în cordul stâng apare o hipertrofie a ventriculului stâng. Atriul stâng este mult dilatat. Consecinţele pentru circulaţia pulmonară şi cordul drept sunt aceleaşi ca şi în stenoza mitrală.

3. *Boala mitrală* este o dublă leziune rezultând din asocierea stenozei cu insuficienţa mitrală. Ventriculul stâng este hipertrofiat, atriul stâng apare mult dilatat.

4. *Stenoza aortică* este de cauză reumatică sau aterosclerotică: aderenţele urmate de alipirea valvulelor sigmoide aortice pot crea impresia unei valve

Scanned with OKEN Scanner

bicuspide. Deseori apar calcificări pe valvulele sigmoide îngroşate. Ventriculul stâng este hipertrofiat.

5. *Inuficienţa aortică:* este de cauză reumatică, bacteriană sau - mai rar - luetică. Pendularea sângelui prin orificiul aortic atrage o hipertroife a ventriculului stâng. Sângele care refulează prin orificiul aortic determină apariţia pe endocardul septului interventricular a unor valvule miniaturale cu deschiderea spre orificiul aortic.

III. LEZIUNI MIOCARDICE

1. LEZIUNI CIRCULATORII

a) CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

Cardiopatia ischemică rezultă printr-un aport sanguin mai mic în comparaţie cu necesităţile de irigaţie ale miocardului. Această afecţiune poate apare prin 3 mecanisme: 1. dificultăţi mecanice în aprovizionarea cu sânge a cordului, de exemplu în stenozele coronariene (cel mai frecvent) dar şi în stările de şoc sau în malformaţii aortice; 2. diminuarea conţinutului în O_2 al sângelui; de exemplu în: anemii, intoxicaţii cu CO, insuficienţă respiratorie sau tulburări ale difuziunii; 3. creşterea patologică a necesităţilor de oxigenare a miocardului, de exemplu în hipertrofia cardiacă.

Diminuarea irigării sanguine a miocardului determină trei aspecte anatomo-clinice: 1. angina de piept; 2. infarctul miocardic; 3. cardiomiopatia ischemică.

1. Angina de piept

Este un sindrom clinic caracterizat prin dureri toracice paroxistice, substernale sau precordiale, precipitate de efort şi calmate prin repaos. O formă specială de angină de piept (angina Prinzmetal) se caracterizează prin dureri în repaos, uneori asociate cu aritmie ventriculară.

Angina de piept este produsă de ateroscleroza moderată a arterelor coronare care duce la stenozarea parţială a lumenului acestora. Pe aceste artere cu ateroscleroză se adaugă spasmul care determină apariţia durerii caracteristice din angina de piept. Există însă şi cazuri de angină de piept cu artere coronare fără nici un fel de leziuni antrosclerotice.

Leziunile miocardului din angina de piept constau în zone mici de cicatrici sau un infarct miocardic cicatriceal.

2. Infarctul miocardic

Reprezintă în prezent cea mai frecventă cauză de moarte.

Cauza infarctului miocardic este o tromboză instalată brusc în arterele coronare în prealabil stenozate parţial prin ateroscleroză.

Majoritatea infarctelor miocardice sunt localizate în ventriculul stâng. În funcţie de coronara afectată, localizarea infarctelor se distribuie astfel: 40 - 50% din infarcte se localizează pe peretele anterior al ventriculul stâng şi în cele 2/3 anterioare ale septului interventricular (vasul lezat este artera interventriculară provenită din coronara stângă); 30 - 40% din infarcte se localizează pe peretele posterior al ventriculului stâng şi 1/3 posterioară a

Scanned with OKEN Scanner

septului interventricular (vasul lezat este artera coronară dreaptă); 15 - 20% din infarcte se localizează pe peretele lateral al ventriculului stâng (vasul afectat este ramul circumflex stâng provenit din coronara stângă).

Macroscopic, aspectul variază în funcţie de momentul apariţiei infarctului. Până la 12 ore infarctul nu este vizibil cu ochiul liber. Între 18 - 24 de ore infarctul devine vizibil având o culoare cenuşiu-cafenie, contrastând cu miocardul din jur, de culoare brun-roşcată. Între 2 - 4 zile, zona de infarct este de culoare cenuşiu-gălbuie, moale, cu o margine hiperemică. Între 4 - 10 zile culoarea infarctului este cenuşiu-gălbuie, cu centrul hemoragic. Marginile sunt roşii, bine vascularizate. Consistenţa este scăzută. După 10 zile, zona de infarct începe să fie treptat înlocuită de ţesut fibros, vascularizat. Cicatrizarea completă are loc după circa 6 săptămâni.

Microscopic, leziunile devin vizibile la circa 24 de ore de la debut şi se caracterizează prin eozinofilie crescută a citoplasmei (aspect de necroză de coagulare), edem interstiţial, mici hemoragii şi prezenţa de rare granulocite la periferia zonei de infarct. În zilele următoare, exsudatul granulocitar se măreşte, nucleii devin picnotici sau dispar, striaţiile se şterg, citoplasma este de aspect omogen, coagulat şi conţine fine picături de grăsime. Îndepărtarea celulelor necrotice are loc prin macrofage. După 7 - 8 zile apare ţesutul de granulaţie format din capilare, fibrocite şi histiocite. La circa 14 zile apar fibrele colagene care pătrund odată cu ţesutul de granulaţie în zona de necroză, ducând treptat la cicatrizarea infarctului.

Complicaţiile infarctului: 1. pericardita fibrinoasă sau fibrinohemoragică (pericardită epistenocardiacă) apare în infarctele situate subpericardic; 2. tromboza parietală se localizează în zona din endocard corespunzătoare infarctului şi poate fi sursă de embolii; 3. ruptura cordului apare către ziua 3 - 10 în infarctele masive transmurale şi duce la hemoragie masivă intrapericardică (hemopericard) cu *tamponament cardiac;* 4. anevrismul cardiac, datorită cicatricii apărute după infarctele mari care se destinde treptat, datorită presiunii sângelui din interiorul cordului.

3. **Cardiomiopatia ischemică**

Unii bolnavi cu boala coronariană prezintă o insuficienţă cadiacă congestivă fără legătură cu un infarct miocardic recent. Cordul este de volum normal sau mărit. Coronarele prezintă leziuni de stenoză parţială prin ateroscleroză moderată sau severă. Miocardul este de culoare normală sau cafenie. La secţionarea miocardului se găsesc cicatrici fibrinoase de 0,5 - 1 cm. Microscopic se constată fibroză difuză miocardică şi creşterea pigmentului lipofuscinic în fibrele miocardice. Cardiomiopatia ischemică rezultă din asocierea leziunilor de ateroscleroză coronariană cu fibroză difuză a miocardului.

b) **CORDUL ÎN BOALA HIPERTENSIVĂ**

Aspectul caracteristic al cordului în boala hipertensivă este îngroşarea peretelui ventricular stâng (peste 2,5 cm) însoţită de o creştere de volum şi greutate a inimii, care poate depăşi 500 - 700 g. Deoarece îngroşarea peretelui ventricular stâng se asociază cu diminuarea volumului ventricular stâng, mărirea de volum a cordului este denumită *hipertrofie concentrică.* Odată cu

Scanned with OKEN Scanner

apariţia decompensării apare dilataţia cordului *(hipertrofie excentrică)*, ceea ce duce la scăderea grosimii miocardului.

Diagnosticul anatomopatologic de cord hipertensiv poate fi stabilit numai în absenţa altor boli cardiace ca: leziuni valvulare, anomalii congenitale sau leziuni ale aortei care pot duce la hipertrofie cardiacă.

Microscopic nu se observă leziuni miocardice absolut caracteristice pentru boala hipertensivă. Se pot găsi: hipertrofia fibrelor miocardice şi mărirea de volum a nucleilor acestora.

2. LEZIUNI DISMETABOLICE

a) PERTURBĂRI ALE CONŢINUTULUI ÎN APĂ

În unele boli infecţioase grave sau în intoxicaţii, miocardul are un aspect tulbure (intumescenţă tulbure). În leziuni mai avansate apare degenerescenţa vacuolară a fibrelor miocardice, sub formă de picături mari, confluente, intracitoplasmatice.

b) METABOLISMUL GRĂSIMILOR

Depunerea de grăsime poate avea loc în celulele miocardice (degenerescenţă grasă) sau interstiţial (lipomatoză).

În degenerescenţa grasă se observă mici picături de grăsime situate intracitoplasmatic, între fibrozele Z. Degenerescenţa grasă poate apare în focare sau difuz.

În degenerescenţa grasă în focare se observă zone gălbui, neregulate, bine vizibile mai ales pe muşchii papilari care dau aspectul caracteristic de "*cord tigrat*". Degenerescenţa grasă în focare se întâlneşte în stările hipoxice, în special în anemia pernicioasă şi în stadiul final al insuficienţei cardiace.

Degenerescenţa grasă difuză se găseşte în infecţii grave (de exemplu în difterie) sau în intoxicaţiie cu fosfor, cloroform, arsenic. Macroscopic miocardul este omogen, tulbure sau gălbui-palid.

Lipomatoza se caracterizează prin transformarea ţesutului conjunctiv subpericardic şi interstiţial în ţesut gras. Ţesutul gras subpericardic participă la modificările ţesutului gras din restul organismului: diminuă la bolnavii caşectici şi creşte la obezi. Lipomatoza este mai accentuată în pericardul ventricular drept de unde pătrunde adânc între fibrele musculare ale ventriculului drept. Lipomatoza cordului nu dă în general semne clinice, dar în cazul unor suprasolicitări, de exemplu embolii pulmonare sau bronhopneumonii, poate favoriza apariţia insuficienţei cardiace drepte.

c) METABOLISMUL HIDRAŢILOR DE CARBON

În diabet, fibrele miocardice conţin glicogen în cantitate mare. În unele glicogenoze (boala Pompe) se constată cantităţi masive de glicogen în fibrele miocardice, ceea ce determină instalarea insuficienţei cardiace.

d) METABOLISMUL SUBSTANŢELOR MINERALE

Calcificările miocardice se întâlnesc în zonele necrotice consecutive infarctului sau miocarditei. Depunerile miocardice de calciu sunt favorizate de hipercalcemie în hiperparatiroidism, uremie sau leziuni osoase distructive. În hipokaliemie apare un edem interstiţial urmat de necroză şi fibroză. În hiperkaliemie poate apare oprirea cordului. Depuneri masive de fier se pot găsi în hemocromatoză.

Scanned with OKEN Scanner

e) **AMILOIDOZA**

Miocardul este frecvent lezat în amiloidoza primară. Depuneri interstiţiale de amiloid se pot găsi, fără a avea un corespondent clinic, şi în miocardul oamenilor în vârstă.

f) **TULBURĂRILE ÎN METABOLISMUL VITAMINELOR:**

Avitaminoza B_1 (Beri-Beri): determină o hipertrofie şi o dilataţie globală marcate ale ambelor ventricule. Microscopic se observă vacuolizarea fibrelor musculare şi edem interstiţial accentuat; în stadiile tardive se instalează fibroza interstiţială.

Hipervitaminoza D: duce la depuneri de calciu (calcificări metastatice) în miocard şi în peretele arterelor coronare.

g) **CARDIOMIOPATIA ALCOOLICĂ**

Cordul poate fi afectat în alcoolism atât datorită tulburărilor de nutriţie de însoţire, cât şi prin acţiune directă. Modificările anatomo-patologice cuprind: fibroza (izolată sau în focare confluente) şi mărirea cordului, în special a ventriculului stâng, datorită hipertrofiei compensatorii a fibrelor miocardice. La microscopul electronic (pe fragmente obţinute prin puncţia biopsie a miocardului) se constată: 1. degenerescenţa sau absenţa elementelor contractile; 2. creşterea numărului mitocondriilor; 3. tumefierea mitocondriilor cu reducerea numărului sau absenţa cristelor ("fantome mitocondriale"); 4. distensia reticulului sarcoplasmic care ia aspecte chistice şi creşterea depozitelor de grăsime. S-a sugerat că alcoolul îşi poate exercita efectele pe cord prin intermediul metabolitului său acetaldehida.

În cardiomiopatia la marii băutori de bere (miocardoza băutorilor de bere) se constată şi prezenţa de lichid în pericard (uneori în cantitate foarte mare).

După unii autori, prezenţa cobaltului în bere (care stabilizează berea şi măreşte cantitatea de spumă) ar fi cauza cardiomiopatiei băutorilor de bere. După alţii, ar fi vorba de o formă fulgerătoare de Beri-Beri. Efectul cobaltului ar consta în blocarea utilizării tiaminei sau a interferării cu enzimele intracelulare necesare folosirii tiaminei. Microscopic se observă: edem interstiţial, vacuolizare şi distrofie a fibrelor miocardice, cu pierderea miofibrilelor şi fragmentarea acestora.

3. MIOCARDITELE

Miocarditele se pot vindeca fără urmări sau pot duce la apariţia cicatricilor şi la insuficienţa cardiacă.

a) **MIOCARDITELE BACTERIENE**

Apar relativ frecvent după infecţii ca: amigdalite, scarlatină, TBC pulmonară, salmoneloze etc.

Microscopic se constată leziuni degenerative în fibrele miocardice şi infiltrate inflamatorii interstiţiale.

Miocardita purulentă apare sub formă de microabcese hematogene în septicopioemii sau prin propagare de la o endocardită ulceroasă. Abcesele cu localizare subendocardică pot da o ulceraţie a endocardului, cele localizate subpericardic duc la pericardită purulentă.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic, abcesele conţin mari cantităţi de microbi (în special stafilococi şi streptococi), mai rar elemente micotice.

Miocardita difterică, mai rară astăzi datorită profilaxiei difteriei prin vaccinare, apare ca degenerescenţă grasă a miocardului, însoţită în zone de necrobioză şi de inflamaţie în stromă. Vindecarea se face cu fibroză întinsă care perturbează activitatea cardiacă.

b) **MIOCARDITELE VIROTICE**

Se întâlnesc în: gripă, poliomielită, infecţii cu virus Coxsackie, rujeolă, varicelă, hepatită virotică, parotidită epidemică, mononucleoză infecţioasă, etc.

Microscopic predomină infiltratele cu limfocite şi plasmocite; se găsesc zone de necrobioză izolate în fibrele musculare şi la sfârşit pot apare cicatrici. Leziunile sunt în special localizate pe peretele posterior al atriilor, în septul interventricular şi la vârful cordului.

c) **MIOCARDITĂ REUMATICĂ**

Este caracterizată prin *nodulii Aschoff* care evoluează în trei faze: 1. Faza exsudativă unde apar depolimerizări ale substanţelor mucopolizaharidice, edem şi necroză a ţesutului conjunctiv. Aceste modificări constituie leziunile de distrofie şi necroză fibrinoidă (colagenul alterat se colorează ca fibrina). 2. Faza de granulom (sau proliferativă) caracterizată prin: celule gigante Aschoff cu (citoplasmă bazofilă, nucleu mare, nucleol evident ("în ochi de bufniţă"), celule mari histiocitare (celule Anicicov), limfocite şi plasmocite; 3. Faza de cicatrice unde găsim înlocuirea procesului inflamator prin fibroză şi hialinizare.

d) **MIOCARDITA IDIOPATICĂ FIEDLER**

Poate apare difuz sau în focare. Microscopic se observă un infiltrat inflamator constituit din limfocite, plasmocite, granulocite şi celule gigante multinucleare, leziuni degenerative ale fibrelor musculare miocardice şi fibroză întinsă.

IV. TUMORILE CORDULUI

Tumorile primare ale cordului sunt rare. Printre cele mai frecvente sunt *mixoamele.* Sunt localizate mai ales în atriul stâng, au formă polipoasă şi pediculată. Unele dintre tumori reprezintă trombi organizaţi. *Rabdomioamele* apar de obicei la copii, uneori în combinaţie cu scleroza tuberoasă.

V. LEZIUNI PERICARDICE

1. PERICARDITELE

Pot fi cauzate de reumatism, TBC, viroze, microbi piogeni, uremie.

Se clasifică în pericardite acute şi cronice.

a) **PERICARDITELE ACUTE**

Prezintă un exsudat care poate fi seros, sero-fibrinos, fibrinos, fibrino-purulent, purulent şi hemoragic. Cea mai frecventă este *pericardita fibrinoasă şi sero-fibrinoasă.*

Macroscopic, pericardul este de culoare roşie difuză, acoperit cu depozite fibrinoase albicioase sau gălbui (aspect în "limbă de pisică" sau de sandviş cu

Scanned with OKEN Scanner

unt). Acest aspect este denumit pericardită fibrinoasă şi se traduce clinic prin frecătura pericardică. Secundar, apare în cavitatea pericardică un exsudat gălbui, uşor tulbure, bogat în proteine, dând aspectul de pericardită serofibrinoasă.

b) **PERICARDITELE CRONICE**

Apar sub două forme: 1. mediastinopericardita adezivă şi 2. pericardita constrictivă.

Mediastinopericardita adezivă este aproape totdeauna urmarea unei pericardite preexistente, supurativă sau tuberculoasă. Foiţele pericardice sunt sudate şi îngroşate. Sacul pericardic aderă la organele din jur, ceea ce solicită în exces funcţia cordului, deoarece la fiecare sistolă este tracţionat nu numai pericardul dar şi organele la care acesta aderă. Activitatea crescută a cordului duce la hipertrofia şi dilataţia inimii.

Pericardita constrictivă este de obicei urmarea unei pericardite supurative sau tuberculoase. Cavitatea pericardică este obliterată, foiţele pericardice sunt îngroşate şi calcificate *(cord blindat)*. În cazuri extreme, cordul pare închis într-un mulaj de mortar (concretio cordis). Apare o insuficienţă cardiacă gravă, deoarece inima nu se mai poate dilata în cursul diastolei. Inima este mică, datorită sclerozei şi calcificării pericardice. Constricţia venelor care, prin fibroza pericardică, împiedică întoarcerea venoasă la cavităţile inimii drepte.

2. ACUMULAREA DE LICHID ÎN PERICARD

HIDROPERICARDUL

Reprezintă acumularea în pericard a unui transudat seros, cu densitate scăzută. În mod normal, pericardul conţine 10 - 20 cm^3 lichid clar gălbui. Hidropericardul apare în toate bolile cu edeme generalizate sau anasarcă: insuficienţa cardiacă, insuficienţa renală cronică, stările hipoproteice. Cantitatea de lichid poate ajunge la 1 l sau mai mult, dar în general depăşeşte rareori 50 ml.

Macroscopic, suprafaţa pericardului este netedă şi lucioasă, lichidul este clar sau gălbui.

HEMOPERICARDUL

Reprezintă acumularea de sânge în pericard şi trebuie diferenţiat de pericardita hemoragică, care reprezintă o leziune inflamatorie pericardică prezentă în TBC sau cancere. Hemopericardul se constituie prin: perforarea traumatică a cordului, ruptura peretelui cardiac după un infarct miocardic sau ruptura unui anevrism al aortei intrapericardice. Sângele invadează rapid pericardul ducând la tamponament cardiac şi exitus. O cantitate de 200 - 300 ml sânge este suficientă spre a produce moartea.

VI. TULBURĂRI DE CREŞTERE

ATROFIA

Reprezintă o reducere a mărimii cordului care fusese anterior de dimensiuni normale. Reprezintă o afecţiune dobândită, în contrast cu hipoplazia, care este o inimă mică congenital. Atrofia apare prin reducerea atât a mărimii cât

Scanned with OKEN Scanner

şi a numărului fibrelor. Numrăul nucleilor este crescut în raport cu numărul fibrelor. Se pot găsi leziuni distrofice ca: intumescenţă tulbure, degenerescenţă grasă, tulburări pigmentare. Acumularea pigmentului galben-brun, granular (lipofuscină, pigment de uzură) în sarcoplasmă, lângă polii nucleului determină atrofia brună a cordului, vizibilă macroscopic. Se observă în special la senescenţi, dar şi la tineri în caz de: inaniţie severă, boli endocrine (Addison, Simmonds), boli consumptive (TBC, cancer). Atrofia miocardului se poate însoţi de atrofia grăsimii epicardice.

HIPERTROFIA ŞI DILATAŢIA

HIPERTROFIA

Este creşterea masei miocardului având ca rezultat mărirea greutăţii cordului şi îngroşarea musculaturii. Hipertrofia este concentrică, când miocardul este îngroşat în absenţa dilataţiei şi excentrică, când şi dilatarea este evidentă. Grosimea normală a peretelui ventriculului stâng este de 10 - 12 mm iar a ventriculului drept de 3 - 4 mm, excluzând muşchii papilari şi trabeculele cărnoase. Un perete ventricular de 15 mm grosime reprezintă o hipertrofie semnificativă. Odată cu îngroşarea pereţilor cordului, creşte consistenţa miocardului. Concomitent se hipertrofiază muşchii papilari şi trabeculele cărnoase. Când se adaugă dilatarea, muşchii papilari devin turtiţi. Greutatea cordului creşte (normal: 300 - 350 la bărbaţi, 250 - 300 g la femei). Greutatea critică a cordului este de 500 g. Microscopic, hipertrofia se caracterizează prin creşterea mărimii fibrelor miocardice, evidenţiată prin mărirea diametrului. Nucleii apar măriţi şi de formă variată. Proliferarea fibrelor miocardice (hiperplazia) nu este o cauză de hipertrofie cardiacă.

La microscopul electronic s-a observat că cordul uman hipertrofiat apare o creştere a numărului de miofilamente cu formarea de noi miofibrile şi, posibil, prin adăugarea filamentelor la miofibrilele preexistente. S-au observat de asemenea modificări de formă şi mărime ale mitocondriilor. Frecvent s-au constatat discuri intercalate multiple.

O dovadă că sporirea masei miocardice este consecinţa creşterii mărimii celulelor şi nu a numărului acestora, rezultă din determinările de acizi nucleici care atestă o creştere a acizilor nucleici totali (ca şi o creştere a proteinelor totale) fără mărirea concomitentă a ADN.

Creşterea fibrelor musculare nu este însoţită de multiplicarea capilarelor, ceea ce duce la o scădere numerică relativă a acestora, cu tulburări distrofice consecutive.

Cauzele hipertrofiei sunt similare celor răspunzătoare pentru dilatare. Factorul esenţial ce induce mărirea celulelor este alungirea fibrelor musculare, care determină creşterea suprafeţei celulare şi deci condiţii ameliorate de nutriţie şi creştere. Alţi factori care pot influenţa creşterea sunt anoxia şi stimularea hormonală. Anemia cronică acţionează atât prin leziuni anoxice locale dar şi printr-un travaliu cardiac mărit pentru compensarea hipoxiei tisulare generalizate. Joacă un rol în hipertrofie şi unii hormoni precum: catecolaminele şi hormonul de creştere.

Scanned with OKEN Scanner

Hipertrofia cu sau fără dilatare poate atinge predominant cordul stâng, cordul drept, sau ambele. Unele din cauzele hipertrofiei ventriculare stângi sunt: hipertensiunea sistemică, leziunile valvulare aortice (stenoza sau în special insuficienţa), insuficienţa mitrală, boala ischemică coronariană, coarctaţia aortei, defectele septale, canalul arterial, stările hipermetabolice (de exemplu hipertiroidismul), fistulele arterio-venoase.

Hipertrofia ventriculului drept rezultă prin stenoza arterei pulmonare (izolate sau în cadrul tetradei Fallot), insuficienţa pulmonarei, insuficienţa tricuspidei şi, în special, prin creşterea rezistenţei în circulaţia pulmonară (hipertensiune arterială pulmonară) în: emfizemul cronic, bronşiectaziile, fibrozele pulmonare, leziunile vasculare pulmonare, inclusiv hipertensiunea pulmonară idiopatică.

DILATAREA CORDULUI

Se asociază frecvent cu hipertrofia. O formă de dilatare are loc în leziuni semnificative ale miocardului *(dilatare miogenică)* de exemplu în miocardopatii degenerative, miocardită, boala coronariană. O altă formă de dilatare rezultă printr-un travaliu cardiac crescut prin afecţiuni valvulare sau creşterea rezistenţei periferice (hipertensiune) şi precede hipertrofia *(dilataţie tonogenică).*

CORDUL PULMONAR

(Dilataţia şi hipertrofia inimii drepte, cu sau fără insuficienţa cardiacă) rezultă prin tulburări ale parenchimului sau circulaţiei pulmonare. Cordul pulmonar poate fi: 1. *acut* în embolism pulmonar masiv, ducând la dilatarea rapidă a ventriculului drept şi 2. *cronic* (mai frecvent decât cel acut) produs de afecţiuni care detrmină hipertensiune pulmonară cronică: emfizemul pulmonar difuz, bronşiectazii, TBC, pneumoconioza, sarcoidoza, fibroze pulmonare, cifoscolioza.

HIPERTROFIA CARDIACĂ ÎN HIPERTENSIUNE

(Cardiopatia hipertensivă). În medie greutatea cordului este de 500 - 600 g. (Inima în greutate de 800 g sau peste este denumită "inimă bovină". Apare hipertrofie concentrică (cavităţile cordului sunt mici, dar musculatura este hipertrofiată). Odată cu instalarea insuficienţei cardiace, apare şi dilatarea cordului. Se asociază frecvent ateroscleroza coronariană, care este potenţială de hipertensiune. Microscopic: hipertrofie şi leziuni degenerative ale fibrelor musculare asociate cu fibroză miocardică. În hipertensiunea malignă se constată edem miocardic şi focare de necroză ale fibrelor miocardice cu eozinofilie sau dizolvare totală.

HIPERTROFIA CARDIACĂ IDIOPATICĂ

Apare în: 1. cardiomiopatia idiopatică: a) cardiomiopatia congestivă şi b) hipertrofică idiopatică; 2. fibroelastoza endocardică; 3. fibroza endomiocardică.

Cardiomiopatiile sunt primare (de etiologie neprecizată) şi secundare. Exemple de cardiomiopatii secundare sunt cele care apar în: tulburări endocrine şi nutriţionale, alcoolism (cardiomiopatia alcoolică), hemocromatoză, sarcoidoză, amiloidoză, boala cu stocare de glicogen, tulburările imunologice ale ţesutului conjunctiv şi ataxia Freidreich.

Scanned with OKEN Scanner

1. **Cardiomiopatiile idiopatice congestivă şi hipertrofică**

a) *CARDIOMIOPATIA CONGESTIVĂ (DILATATIVĂ)* se caracterizează clinic prin: cardiomegalie, insuficienţă cardiacă rezistentă la tratament, embolism pulmonar.

Cordul prezintă, în general, greutate mărită. Frecvent se găsesc trombi murali. Pereţii ventriculari sunt de obicei - dar neobligator - îngroşaţi. Hipertrofia cardiacă este uşoară sau moderată, mascată de dilatarea marcată a ventriculilor. Microscopic: hipertrofia fibrelor musculare, uneori leziuni degenerative şi fibroză.

b) *CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ IDIOPATICĂ* prezintă cavităţi normale, pereţii ventriculari sunt moderaţi. Septul interventricular poate fi disproporţionat sau asimetric hipertrofiat. Cardiomiopatia hipertrofică poate fi neobstructivă şi obstructivă. În tipul obstructiv se observă obstrucţia fluxului sanguin ventricular stâng prin contactul forţat al valvei mitrale anterioare cu septul interventricular hipertrofiat, ducând la manifestări clinice de stenoză subaortică (stenoza subaortică hipertrofică idiopatică). O altă caracteristică este dezorganizarea fibrelor miocardice în septul interventricular. S-a sugerat că ar fi vorba de o perturbare moştenită a creşterii muşchiului ventricular, ducând la contracţii neregulate şi hipertrofie excesivă.

2. **Fibroelastoza endocardului** apare predominant la copii, rareori la adult. Macroscopic: îngroşarea marcată, difuză a endocardului parietal, în special în ventriculul stâng, luând un aspect opac, neted, albicios-cenuşiu. Valvele pot apare - uneori - îngroşate, nodulare, ducând la stenoze şi insuficienţe. Este prezentă hipertrofia cordului. Microscopic: proliferarea accentuată a fibrelor colagene şi elastice în endocard. Clinic, apare insuficienţă cardiacă cu posibilă moarte subită. Cauza este necunoscută; se presupune o anoxie endocardică intrauterină datorită închiderii premature a foramen-ului oval.

3. **Fibroza endomiocardică**, afecţiune rară (este frecventă în Africa de Est). Macroscopic se caracterizează printr-un proces cicatriceal masiv, destructiv cuprinzând unul sau ambii ventriculi. Muşchii papilari şi cordajele tendinoase sunt sudative; valva posterioară a valvulei atrioventriculare este lipsită de endocard. Frecvent se găseşte tromboză murală. Microscopic, în zonele cicatriceale, endocardul şi miocardul vecin sunt distruse şi înlocuite cu ţesut de granulaţie. Elastoza este minimă. Pot apare calcificări în zonele cicatriceale. În patogenia fibrozei endomiocardice s-au propus trei mecanisme: infecţie virotică, mecanisme imunogene, malnutriţie.

B. PATOLOGIA VASELOR

I. ARTERELE

ARTERIOSCLEROZA

Arterioscleroza este un termen generic care descrie îngroşarea şi creşterea consistenţei peretelui arterial. În cadrul arteriosclerozei sunt cuprinse 4 entităţi: arterioloscleroza, arterioscleroza hipertensivă, scleroza calcificată a mediei-Mönckeberg şi ateroscleroza.

Scanned with OKEN Scanner

1. ARTERIOLOSCLEROZA

Cuprinde două leziuni ale arteriolelor: arterioloscleroza hialină (hialinoza arteriolară) şi arterioloscleroza hiperplastică (proliferativă).

Arterioloscleroza hialină constituie o leziune frecventă caracterizată prin depozite omogene, subendoteliale, roz la coloraţia hematoxilină-eozină. Poate apare: ca fenomen fiziologic de vârstă, în boala hipertensivă sau în diabet. Hialinoza arteriolară debutează cu un proces segmentar care se extinde la întreaga circumferinţ a vasului. De obicei, se găseşte dedublarea şi îngroşarea moderată a membranei bazale asociată cu depunerea de hialin.

Arterioloscleroza hiperplazică (proliferativă) este leziunea caracteristică din hipertensiunea malignă, dar modificări identice se pot găsi în sindromul hemolitic uremic, sclerodermie şi, posibil, în toxemia din sarcină. Procesul a fost mai bine studiat în hipertensiunea malignă şi constă din trei aspecte: 1. leziunea în "bulb de ceapă" formate prin dispunerea succesivă, laxă, de celule musculare netede; 2. îngroşarea mucinoasă a intimei, cu acumularea de proteoglicani şi 3. îngroşarea fibroasă a intimei cu depozite de hialin, dedublări ale fibrelor elastice şi fibroză. La microscopul electronic, celulele proliferate ale intimei au aspectul celulelor musculare netede modificate, prezentând: miofilamente, corpi denşi fuzocelulari şi conexiuni intercelulare asociate cu miofilamentele.

2. ARTERIOSCLEROZA HIPERTENSIVĂ

Indiferent de etiologie, hipertensiunea este clasificată, din punct de vedere clinic, în: cronică (benignă) şi accelerată (malignă). Modificările arterelor mari sunt similare în ambele tipuri de hipertensiune, dar leziunile sunt diferite în arterele mici şi arteriole în hipertensiunea cronică, în comparaţie cu hipertensiunea accelerată. În arterele mari şi mijlocii se observă hipertrofia mediei, rezultând prin creşterea numărului celulelor musculare netede şi a fibrelor elastice. Intima prezintă o sporire a numărului fibrelor musculare netede, orientate longitudinal. Cu timpul, aceste modificări sunt înlocuite prin colagenizare cu îngroşarea peretelui arterial şi dilatarea lumenului.

În hipertensiunea benignă, leziunea majoră este arterioloscleroza hialină. În hipertensiunea malignă, intima micilor artere şi arteriole este îngroşată prin leziuni proliferative. În plus de modificările hiperplazice şi hialine, se observă în arteriole, în special în cele renale, necroză fibrinoidă. Apar şi trombi fibrinoşi în lumenele stenozate care pot contribui la ischemie.

3. SCLEROZA CALCIFIANTĂ A MEDIEI MÖNCKBERG

Reprezintă un proces degenerativ de calcificare a mediei în arterele mari şi mijlocii complet diferite de arterioscleroză. Arterele cele mai afectate sunt: femurala, radiala, tibiala, cubitala şi arterele uterine. Vasele afectate sunt dure la palpare, apar dilatate şi prezintă zone calcificate, situate transversal, în medie. Uneroi poate apare la nivelul zonelor calcificate o metaplazie osoasă cu elemente de măduvă hematogenă. Etiologia este necunoscută.

Calcificarea mediei apare şi în pseudoxantomul elastic şi *calcificarea arterială idiopatică a copilului mic*. Aceasta din urmă este o afecţiune rară, cu prognostic grav, apărând la copii sub 6 luni. Calcificările sunt prezente în lamelele elastice interne şi în media, adesea asociate cu îngroşarea fibroasă

Scanned with OKEN Scanner

a intimei. În cazul lezării coronarelor, cordul este mărit, pot apare infarcte şi insuficienţă cardiacă cu exitus. Patogenia este necunoscută.

4. **ATEROSCLEROZA** (AS)

Este o formă specifică de arterioscleroză cu leziunea iniţială situată în inimă. Termenul de arterioscleroză derivă din *athero* (terci, fiertură) care se referă la materialul moale, bogat în lipide din centrul plăcii ateromatoase şi scleroză.

Sindroamele clinice majore corelate cu AS rezultă din ischemia produsă prin îngustarea lumenului vascular: boala coronariană, bolile vasculare periferice, infarctul cerebral sau prin alterări ale peretelui vascular ducând la anevrisme.

Epidemiologie: datorită prevalenţei, AS poate fi considerată epidemică, cea mai frecventă cauză de moarte fiind dată de bolile cardiovasculare, din care majoritatea sunt corelate cu ateroscleroza. Cercetările epidemiologice au evidenţiat următorii factori de risc asociaţi cu dezvoltarea bolii aterosclerotice clinice: vârsta, sexul, fondul genetic, hiperlipoproteinemia, hipertensiunea, fumatul, diabetul zaharat şi obezitatea. Dintre acestea, unii sunt ireversibili alţii sunt reversibili sau potenţial reversibili.

Morfologie: deşi plăcile fibroase şi plăcile complicate reprezintă leziunile aterosclerotice asociate cu manifestări clinice modificările morfologice ca: îngroşarea difuză a intimei, striurile lipidice şi leziunile gelatinoase pot reprezenta aspecte precursoare sau etape ale leziunilor aterosclerotice.

ÎNGROŞAREA DIFUZĂ FIBROMUSCULARĂ a intimei arterelor care progresează cu vârsta a fost considerată ca o etapă a AS.

STRIURILE LIPIDICE sunt depozite alungite, gălbui, foarte puţin reliefate, care încep să apară în aortă din primul an de viaţă imediat deasupra sigmoidelor aortice. În prima decadă de viaţă, sunt situate lângă orificiile arterelor intercostale, pe axul aortic şi pe peretele posterior al aortei toracice şi abdominale. Microscopic, striurile lipidice constau din lipide dispuse în intimă situate intra sau extracelular. Cel mai des, lipidele sunt conţinute în celule spumoase situate imediat sub intimă, derivate din celulele musculare netede sau macrofage. Relaţia striurilor lipidice cu ateroscleroza este nesigură. Localizarea acestora în special în aorta toracică contrastează cu localizarea mai frecventă a AS pe aorta abdominală. Esterii colesterolului din celulele spumoase ale plăcilor lipidice sunt chimic diferiţi de cei din leziunile ateromatoase.

LEZIUNILE GELATINOASE sunt proeminenţe gelatinoase ajungând la 1 cm, circumscrise, rotunde sau ovale, prezente pe aorta abdominală la copii. Microscopic se constată un edem intimal reprezentând un insudat plasmatic. Rolul lor în patogenia AS este neclar.

PLĂCILE FIBROASE reprezintă leziunea de bază în AS. Macroscopic se observă zone proeminente, albicioase sau cenuşii netede, situate în intimă. Diametrul variază de la câţiva mm la peste 1 cm. De obicei sunt alungite în sensul longitudinal al vaselor. Din intimă, leziunea trece în media vaselor ducând la modificări ale lumenului, în special în arterele musculare, cum sunt coronarele. La secţionare, se observă o zonă centrală moale, gălbuie, cu un

Scanned with OKEN Scanner

material grunjos (Atheroma) acoperit pe partea luminală de un ţesut dens fibros. În general, plăcile sunt mai frecvent localizate pe aorta abdominală, arterele mari ale membrelor inferioare, carotide, porţiunile proximale ale coronarelor şi poligonul lui Willis.

Microscopic, zona centrală, ateromatoasă constă dintr-un material acelular, granular sau amorf, conţinând resturi celulare necrotice, lipide, cristale de colesterol, proteoglicani şi fibrină. Capsula fibroasă este compusă din ţesut conjunctiv avascular şi fibre musculare netede alungite, acoperite de endoteliu. Ţesutul conjunctiv conţine glucozoaminoglicani (MPZ acide), fibre elastice şi de colagen sintetizate de celulele musculare netede şi fibrele de reticulină. Se pot găsi celule inflamatorii, inclusiv macrofage încărcate cu lipide (lipofage).

PLACA COMPLICATĂ reprezintă cea mai frecventă leziune aterosclerotică şi se dezvoltă din placa fibroasă ca rezultat al diferitelor modificări patologice precum: calcificarea, ulceraţia, tromboza şi hemoragiile. Calcificarea este frecventă în plăcile vechi. Microscopic, calcificările cuprind capsula fibroasă şi zona ateromatoasă centrală. Ulceraţia şi tromboza sunt rezultatul acţiunii forţelor hemodinamice asupra plăcii de aterom. Odată cu ulceraţia, detritusul colesterolic se elimină, determinând embolii. Apar trombi pe zonele ulcerate, care pot deveni surse de embolii sau se organizează şi se încorporează în placa de aterom. Hemoragiile în placă apar frecvent mai ales la nivelul coronarelor. Sângele poate invada leziunea prin suprafaţa ulcerată sau prin ruperea capilarelor provenite din vasa vasorum adventiceale care irigă zona de aterom.

Leziunile ateromatoase din intimă se extind în medie, unde determină distrugeri ale ţesutului elastic şi ale celulelor musculare netede, cu subţierea mediei şi apariţia anevrismelor. Fibroza adventicei şi focarelor de limfocite apar frecvent în placa ateromatoasă complicată.

Patogenia aterosclerozei este multifactorială dar numai parţial cunoscută. În prezent se atribuie un rol important celulelor musculare netede din peretele arterial, celulelor endoteliale, plachetelor şi lipoproteinelor.

Celula musculară netedă arterială poate sintetiza proteinele matricei ţesutului conjunctiv: colagen, proteinele fibrelor elastice şi proteoglicani. De asemenea pot capta şi degrada unele lipide inclusiv lipoproteine cu densitate joasă (LDL) şi pot sintetiza colesterolul. Migrarea şi proliferarea celulelor musculare pot fi stimulate de factorul de creştere derivat din plachete, factorul macrofagic, serul hiperlipidemic, lipoproteine, colesterol, esterii colesterolului, unele lipide şi insulina. Proliferarea sau funcţia acestor celule este inhibată de prostaglandine, acizi graşi, derivaţii oxidativi ai colesterolului, lipoproteine cu denstitate mare (HDL), heparină, estrogeni, medicamentele antireumatice.

Unele concentraţii ale agenţilor menţionaţi stimulează proliferarea celulelor musculare netede, în timp ce altele provoacă leziuni celulare cu răspunsul inflamator consecutivi, ducând la formarea leziunilor aterosclerotice.

Celulele endoteliale sintetizează prostaciclina (PG-I_2), factorul VIII (antihemofilic) activatorul plasminogenului, o substanţă anticoagulantă asemănătoare heparinei şi materialelor care formează membrana bazală (colagen, elastina şi glucozaminoglicani).

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile celulelor endoteliale sunt importante deoarece permit aderarea plachetelor, agregarea lor şi eliberarea de produse la nivelul ţesutului conjunctiv subendotelial. Constituenţii plasmatici precum lipoproteinele au astfel acces la structurile subendoteliale, deoarece bariera endotelială a fost alterată. Interacţiunea produşilor plachetari cu constituenţii plasmatici determină migrarea şi proliferarea celulelor musculare netede la nivelul intimei.

Plachetele aderă la sediile de leziuni endoteliale, se agregă formând mase plachetare, eliberează granulaţii bogate în factorul de creştere plachetar, puternic mitogenic pentru celula musculară netedă. De asemenea sintetizează unele produse care includ prostaglandine. Cel mai important stimul pentru adezivitatea plachetară este expunerea fibrilelor de colagen la sângele circulant.

Trombina care stimulează agregarea plachetelor activează formarea endoperoxizilor ciclici ai prostaglandinelor din acidul arahidonic. Endoperoxizii ciclici sunt transformaţi în prostacicline puternice ($PG\text{-}I_2$) în endoteliu şi tromboxan A_2 în plachete. Acesta din urmă este o substanţă vasoconstrictoare proagregantă; prostaciclina este vasodilatatoare şi antiagregantă. Agregarea plachetară este stimulată şi de complexe antigen-anticorp, acizi graşi, fumat şi hipercolesterolemie.

Lipoproteinele: lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDL), lipoproteinele cu densitatea joasă (LDL) şi lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL) joacă un rol important în aterogeneză. Trigliceridele alimentare şi endogene sunt transportate de chilomicroni şi respectiv de VLDL. Chilomicronii sunt cataboliza̧ţi într-o particulă de lipoproteine săracă în trigliceride dar bogată în colesterol, considerată a fi aterogenică. LDL care derivă din VLDL este legată de fibroblaste, celule musculare netede, limfocite şi celule endoteliale şi este degradată în aminoacizi şi în colesterol şi acizi graşi. Acumularea intracelulară de colesterol deprimă sinteza receptorilor LDL, diminuează sinteza colesterolului prin inhibiţie enzimatică şi stimulează esterificarea enzimatică a colesterolului. Acumularea esterilor colesterolului, a colesterolului şi a lipoproteinelor este caracteristică în plăcile de aterom, dar mecanismele specifice prin care hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia şi hiperlipemia provoacă AS nu sunt total cunoscute. Nu este precis stabilită trecerea lipoproteinelor prin peretele arterial, dar se consideră că macromoleculele de lipoproteine şi fibrinogen sunt transportate prin vezicule luând naştere prin invaginarea membranei celulare şi care traversează celula de la polul apical la cel bazal. În etapele incipiente ale aterosclerozei experimentale cea mai precoce modificare ultrastructurală este apariţia unor vezicule în intimă denumite lipozomi extracelulari (Simionescu 1986). Ateroscleroza precoce ar rezulta prin blocarea căilor normale pentru metabolizarea LDL. În acest sens, Brown şi Goldstein (1981) sugerează că sistemul de receptori LDL coordonează metabolismul colesterolului pe calea endocitozei mediată de receptori. Atât legarea cât şi internalizarea LDL sunt modificate de o singură moleculă-receptor care conţine două sedii active, unul mediind legarea şi celălalt internalizarea. Efectul antiaterogenic al HDL poate

Scanned with OKEN Scanner

fi corelat cu rolul său în transportul colesterolului spre ficat pentru a fi descompus şi cu competiţia HDL cu LDL pentru fixarea în celulă.

Teoriile actuale ale patogeniei AS postulează că este de natură miogenică implicând proliferarea celulelor musculare netede.

IPOTEZA RĂSPUNSULUI LA INJURIE: leziunea endotelială permite aderarea şi agregarea plachetelor cu eliberarea de factori de creştere plachetari care, împreună cu constituenţii plasmatici, determină proliferarea celulelor musculare netede, din intimă. Deficienţa în prostaciclină împreună cu hiperlipidemia cresc agregabilitatea plachetară şi permeabilitatea endotelială. Proliferarea celulelor musculare este însoţită de sinteza proteinelor din matricea conjunctivă şi de depunerea de lipide intra şi extracelulare. Leziunile repetate timp de ani determină apariţia ateromatozei. După această teorie, plachetele joacă rolul hotărâtor în stimularea celulelor musculare intimale ducând la dezvoltarea leziunilor aterosclerotice.

IPOTEZA MONOCLONALĂ (MUTAGENICĂ) consideră că fiecare placă fibroasă debutează cu proliferarea unei singure celule musculare netede, transformată genetic. Procesul ateromatos ar fi similar celui din leiomioamele uterine care este de natură monoclonală şi apar prin mutaţii. Agenţii mutageni cunoscuţi sunt: substanţe chimice endogene sau din mediul ambiant, iradierea, unele virusuri, fumul de tutun şi unii produşi metabolici ai colesterolului transportaţi prin lipoproteine.

INFLAMAŢII

Inflamaţia unei artere poate debuta în lumen, în adventice sau prin vasa vasorum. În funcţie de localizare deosebim: endarterite, mezarterite sau periarterite.

1. ARTERITA ACUTĂ

Apare de regulă secundar unei infecţii cu punct de plecare din interiorul sau - mult mai frecvent - din exteriorul arterei. Arterite cu punct de plecare în intimă apar consecutiv unor embolii septice. Leziunile inflamatorii ale intimei determină tromboze şi modificări ale peretelui vascular cu formarea de anevrisme care se pot rupe. Arterite cu punct de plecare în adventice se găsesc în foarte numeroase inflamaţii (meningită purulentă, caverne TBC, furuncule întinse, ulcere gastrice). Prin erodarea peretelui arterial apar rupturi şi hemoragii.

Evoluţia progresivă spre intimă a inflamaţiei determină proliferarea intimei cu fibroză şi obliterarea lumenului vascular.

2. TROMBANGEITA OBLITERANTĂ

Debutează cu tulburări de irigaţie la membrele inferioare traduse clinic prin claudicaţie intermitentă. La început se găsesc infiltrate inflamatorii în intimă şi tromboze. În stadiile tardive, trombii se organizează prin ţesut conjunctiv fibros, dând obliterări ale lumenului arterial. Fumatul şi frigul joacă un rol patogenic important.

3. PANARTERITA NODOASĂ

Evoluează timp îndelungat. Remisiunile sunt posibile. Leziunile apar în arterele mici şi mijlocii, în special în rinichi, cord, ficat, colecist, pancreas,

Scanned with OKEN Scanner

creier, nervi periferici şi muşchii scheletici. În peretele arterelor superficiale se găesc îngroşări nodulare, dispuse moniliform.

Microscopic, apar, în stadiile precoce, necroze ale mediei vasului şi un infiltrat inflamator în intimă şi adventice format din limfocite, plasmocite şi eozinofile. Pe zonele inflamate ale intimei se formează trombi care duc la infarcte în teritoriul irigat de artera lezată. În stadiile tardive se găsesc cicatrici ale tunicii medii.

Cauza panarteritei nodoase nu este clarificată. Au fost incriminaţi factori multipli: infecţii, intoleranţă la unele medicamente sau reacţii antigen-anticorp la nivelul mediei.

4. **ARTERITA TEMPORALĂ**

Se caracterizează prin distrugerea mediei asociată cu un ţesut de granulaţie cu celule gigante, limfocite şi plasmocite. În intimă se găseşte o proliferare a ţesutului conjunctiv. Apare la oamenii în vârstă, în special la femei.

5. **BOALA TAKAYASHU**

Este prezentă în special în aorta femeilor tinere. Debutează cu leziuni inflamatorii granulomatoase, adesea cu celule gigante, la început în adventice şi apoi în medie. Intima este îngroşată prin fibroză, ceea ce determină constituirea trombilor. Leziunile sunt mai accentuate la emergenţa arterelor mari, ducând la diferite manifestări clinice, de exemplu, absenţa pulsului la membrul superior. În aorta abdominală se pot produce anevrisme.

6. **LEZIUNILE VASCULARE SIFILITICE**

Sunt mai ales întâlnite în arterele cerebrale şi în aortă. În prezent reprezintă boli rare datorită tratamentului sifilisului din stadiile precoce.

Endarterita vaselor cerebrale (Endarterita Heubner) se caracterizează prin proliferarea marcată a intimei cu stenoza lumenului.

Mezaortita sifilitică se găseşte în stadiul terţiar al sifilisului, la circa 15 ani după afectul primar. Microscopic se constată un infiltrat limfoplasmocitar în jurul vasa-vasorum din adventice de unde se extinde în medie. Media prezintă zone de necroză. La acest nivel fibrele elastice şi celulele musculare netede sunt distruse şi înlocuite prin ţesut inflamator granulomatos care treptat se cicatrizează. Sub influenţa presiunii sanguine apar anevrisme. Intima prezintă fibroză. Datorită fibrozei, aorta are aspect neregulat, plicaturat, ca o coajă de copac. Leziunile din mezaortita sifilitică sunt mai accentuate în aorta ascendentă. Spre deosebire de arterioscleroză leziunile diminuă pe măsură ce ne îndepărtăm de cord (sifilisul aortic are o localizare "centripetă" - leziuni mai accentuate la emergenţa aortei). Orificiile coronariene pot fi îngustate prin proliferarea ţesutului conjunctiv. Un aspect clinic important este extinderea leziunilor din medie spre sigmoidele aortice cu constituirea unei insuficienţe aortice.

ANEVRISMELE

Anevrismul reprezintă o dilatare arterială limitată, produsă de modificări ale pereţilor arteriali. Sediul cel mai frecvent al anevrismelor este aorta. Din punct de vedere anatomopatologic, se clasifică în: anevrisme adevărate, anevrisme disecante şi anevrisme false.

Scanned with OKEN Scanner

ANEVRISMUL ADEVĂRAT

Are dimensiuni variabile în funcţie de artera lezată; în aortă poate ajunge cât un cap de copil. În privinţa formei găsim: anevrisme cilindrice, fuziforme şi saciforme. Anevrismul adevărat este produs de o leziune parietală ducând treptat, sub acţiunea presiunii sanguine, la dilatarea arterei respective.

Anevrismele aortice sunt produse de arterioscleroză sau lues. În anevrismele arterelor de la baza creierului intervin leziuni congenitale ale pereţilor arteriali. Prin invadarea proceselor distructive din afara peretelui arterial apar anevrismele de eroziune, de exemplu în cavernele TBC.

Anevrismul aortic este consecinţa fie a mezaortitei sifilitice, fie apare ca anevrism disecant.

ANEVRISMUL SIFILITIC este astăzi mai rar. este localizat în aorta toracică. Comprimă organele vecine: traheea, plămâni, esofagul şi venele mari. Poate eroda corpurile vertebrale şi sternul.

Lumenul anevrismului este adesea ocupat de trombi. Peretele este subţire. Fibrele clasice din tunica medie sunt distruse. Datorită uzurii, peretele anevrismului se poate rupe ducând la hemoragii fulgerătoare.

ANEVRISMUL DISECANT rezultă prin infiltrarea sângelui în tunica medie printr-o fisură a intimei la nivelul unei plăci de aterom. Tunica medie este disociată între treimea mijlocie şi treimea externă. Disocierea poate interesa întreaga circumferinţă încât aorta pare formată din doi cilindri introduşi unul în celălalt. De obicei anevrismul disecant debutează deasupra sigmoidelor aortice, de unde se poate extinde până la aorta abdominală sau până la bifurcaţia în arterele iliace. Ruptura anevrismului determină hemoragii mortale.

Anevrismul intracranian este situat la nivelul poligonului arterial Willis, în special la sediile de emergenţă ale arterelor. Mărimea variază de la 2 la 15 mm. Apare ca urmare a unui defect de structură congenital al peretelui arterial. Ruptura anevrismului cerebral duce la hemoragii subarahnoidiene grave cu exitus.

ANEVRISMUL FALS (ANEVRISMUL SPURIUM)

Apare prin ruptura (cel mai des traumatică) a peretelui arterial şi invazia sângelui în ţesutul periadventicial. Cavitatea formată este delimitată de endoteliu şi înconjurată de ţesut conjunctiv.

ANEVRISMUL ARTERIOVENOS

Rezultă prin pătrunderea unui anevrism arterial într-o venă învecinată sau prin traumatism care lezează concomitent artera şi vena.

II. VENELE

INFLAMAŢIILE (SAU FLEBITELE)

Pot debuta din afara venelor (ca periflebita) sau, mai rar, din interior (ca endoflebita).

Flebita acută este cauzată de coci şi apare prin invazia venei din afară, de exemplu în abcese, flegmoane, leptomeningite sau pneumonii. Odată cu pătrunderea inflamaţiei în endoteliu se constituie un *trombus* infectat,

Scanned with OKEN Scanner

rezultând o **tromboflebită supurată.** Aceasta poate constitui sursa unei septicopioemii.

Flebita cronică rezultă ca urmare a unei flebite cu evoluţie îndelungată sau printr-un proces inflamator cronic de vecinătate.

Tromboflebita migratorie cuprinde succesiv venele superficiale sau, mai rar, venele viscerale. Se caracterizează prin inflamaţie, tromboză, obstrucţia lumenului şi recanalizare. Poate apare în corelaţie cu un carcinom ocult în special în cancerul de pancreas, în cadrul sindromului paraneoplazic (Semnul lui Trausseau).

DILATAŢIILE VENELOR

Pot fi difuze (flebectazii) sau, mai des, localizate (varice).

Varicele reprezintă dilataţii venoase nodulare, cu mărimea de la un bob de mazăre până la o nucă. sunt situate în special la gambă în interiorul venei safene mari. Printre alte localizări ale varicelor menţionăm: *varicocelul* (dilataţii alc venelor cordonului spermatic), *varicele esofagiene, capul de meduză* (dilataţii ale venelor peretelui gastric), hemoroizi (dilataţii ale venelor anale).

Microscopic, peretele varicelor este format din ţesut conjunctiv dens, hialinizat.

Complicaţiile varicelor constau în tromboze, hemoragii şi modificări locale.

Trombozele pot fi punctul de plecare al emboliilor. Organizarea conjunctivă a trombilor determină retracţia varicelor şi impregnarea cu calciu (fleboliţi).

Hemoragiile se întâlnesc la varicele superficiale; uneori pot avea sfârşit letal (ca în ruptura varicelor esofagiene).

Modificările locale apar cel mai frecvent la nivelul pielii constând din: edem local, îngroşarea epidermului, eczemă locală.

Traumatismele mici determină în aceste teritorii de piele cu nutriţie deficitară apariţia unor ulceraţii cronice, greu vindecabile (ulcerul varicos).

În apariţia varicelor intervin doi factori: diminuarea rezistenţei peretelui venos şi presiunea sanguină din vene. Substratul morfologic al diminuării rezistenţei peretelui venos este necunoscut. Deoarece varicele sunt deseori asociate cu piciorul plat şi cu herniile, se admite o "insuficienţă generală a ţesutului conjunctiv". Profesiile care necesită statul îndelungat în picioare favorizează apariţia varicelor.

III. LIMFATICELE

LIMFANGITA

Reprezintă inflamaţia limfaticelor consecutivă răspândirii infecţiilor bacteriene, în special prin streptococi beta-hemolitici. Limfaticele sunt dilatate, pline cu un exsudat acut format din neutrofile şi histiocite. Inflamaţia se extinde prin peretele limfatic la ţesutul din jur dând celulite sau abcese focale multiple. Ganglionii limfatici de drenaj sunt totdeauna lezaţi dând tabloul unei limfadenite acute. Clinic, limfangita se recunoaşte prin dungi roşii, dureroase subcutanate, ducând la ganglionii limfatici regionali, care sunt măriţi şi dureroşi.

Scanned with OKEN Scanner

LIMFEDEMUL

Este consecinţa obstruării vaselor limfatice urmată de acumularea de lichid interstiţial în regiunea afectată. Zona de limfedem este mărită de volum, cu apariţia de ţesut conjunctiv fibros. Cele mai frecvente cauze care obliterează vasele limfatice ducând la edem limfatic (sau limfedem) sunt: a) diseminarea metastazelor tumorale prin limfatice: b) excizia chirurgicală a ganglionilor limfatici de drenaj, de exemplu în mastectomie cu evitarea ganglionilor axilari pentru cancer mamar (operaţia Halstedt); c) fibroza consecutivă iradierii; d) filariaza.

Ascita chiloasă, chilotoracele şi chilopericardul sunt produse prin ruperea limfaticelor obstruate şi dilatate în peritoneu, cavitatea pleurală sau pericard.

BOALA MILROY reprezintă cazurile de edem limfatic, instalat la naştere, cu transmisie ereditară. Se consideră că este produsă de o dezvoltare imperfectă a canalelor limfatice, ceea ce determină dilatarea acestora şi trecerea limfei în ţesutul interstiţial, unde apar edeme mari. Localizarea cea mai frecventă a bolii Milroy este la membrele inferioare care sunt mult mărite, cu pielea îngroşată şi ulcerată.

IV. TUMORILE VASELOR

1. ANGIOAMELE

Reprezintă tumori benigne ale vaselor sanguine (hemangioame) şi limfatice (limfoangioame). Unii autori consideră angioamele ca tumori malformative (hamartoame), care cresc odată cu dezvoltarea corpului.

a. **HEMANGIOAMELE**

1) **Hemangiomul capilar** este compus din capilare. Sediile principale sunt: pielea, ţesutul subcutanat, mucoasele cavităţii bucale şi buzele.

Macroscopic sunt formaţiuni roşu-albăstrui, uşor reliefate de la câţiva mm la câţiva cm. Epiteliul de suprafaţă este intact sau, mai rar, poate prezenta mici ulceraţii. Microscopic se găsesc capilare aglomerate, separate printr-o stromă conjunctivă fină. Capilarele sunt delimitate de un endoteliu normal; lumenul capilar conţine sânge sau poate prezenta tromboze.

2) **Hemangiomul cavernos** este format din canale vasculare mari, cavernoase. sunt situate pe piele şi mucoase dar şi în viscere ca ficat, splină, pancreas. Localizarea hemangiomului cavernos în cerebel sau trunchiul cerebral asociată cu prezenţa altor angioame în pancreas şi ficat este denumită boala Lindaou-Hippel.

Macroscopic, hemangiomul cavernos este o formaţiune roşcată sau albăstruie, moale, spongioasă, de 1 - 2 cm. La secţiune se scurge sânge. Microscopic tumora este formată din spaţii vasculare mari, cavernoase, pline cu sânge, separate printr-o stromă conjunctivă în cantitate redusă.

b. **LIMFANGIOAMELE**

1) **Limfangiomul simplu (capilar)** este situat la cap, gât şi axilă. Macroscopic se prezintă ca formaţiuni aplatizate, cutanate sau mucoase. Microscopic este format dintr-o reţea de limfatice delimitate de un endoteliu,

Scanned with OKEN Scanner

uneori de aspect cuboidal care poate fi diferenţiat de capilarele sanguine numai prin absenţa sângelui. Între capilare se găseşte o stromă conjunctivă laxă conţinând limfocite.

2) **Limfangiomul cavernos** (Hygroma chistic) este localizat aproape exclusiv la gât şi în axilă. Poate ajunge la dimensiuni mari până la 15 cm, dând deformări cervicale şi axilare. La secţiune se găseşte un ţesut moale, spongios, rozat din care se scurge un lichid apos. Microscopic este format din spaţii mari, chistice, delimitate de celule endoteliale şi separate de o stromă laxă conţinând numeroase limfocite. Tumora este neprecis delimitată, ceea ce face exereza dificilă şi favorizează recidiva.

2. TUMORA GLOMICĂ

Este o tumoră benignă, mică (de circa 1 cm), roşcat-albăstruie, dezvoltată din celulele glomice, situată în special în porţiunea distală a degetelor. Este foarte dureroasă. Microscopic este formată din două componente: a) canale vasculare înmugurite separate de o stromă conjunctivă; b) celule glomice caracteristice dispuse în cuiburi. Aceste celule sunt rotunde sau cuboidale, au citoplasmă puţină şi o membrană citoplasmică bine vizibilă. Celulele glomice reprezintă celule mioepiteliale cu funcţie de baraj (închiderea-deschiderea lumenului) situate în anastomozele arteriovenoase.

3. HEMANGIOPERICITOMUL

Este localizat în special în ţesuturile moi superficiale. Provin din pericite (celule din peretele capilarelor şi venulelor, situate la exteriorul endoteliului, dar învelite de membrana bazală). Majoritatea acestor tumori sunt mici, dar rareori pot atinge şi dimensiuni mari. Microscopic constau din capilare înconjurate de cuiburi de celule fuziforme, ovoide sau rotunde. Hemangiopericitomul poate recidiva. Aproximativ 50% dau metastaze în plămâni, ficat şi oase.

4. HEMANGIOSARCOMUL

Este o tumoră malignă de origină vasculară, localizată predominant în: piele, ficat, splină, plămân, oase şi, mai rar, retroperitoneal. Macroscopic se prezintă ca mase tumorale mari, cărnoase, cenuşiu-albicioase, moi, uneori encefaloide, nedelimitate. Frecvent se găsesc zone centrale necrotice şi hemoragice.

Microscopic, formele variază de la aspecte vasculare relativ diferenţiate, delimitate de un endoteliu anaplazic la tumori total nediferenţiate, unde nu mai pot fi recunoscute vasele sanguine. În această ultimă formă sunt prezente numeroase atipii, celule gigante şi mitoze.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul X

TUBUL DIGESTIV

A. CAVITATEA BUCALĂ

I. BUZELE, OBRAJII, AMIGDALELE, LIMBA

1. MODIFICĂRI ALE CAVITĂŢII BUCALE ÎN CADRUL UNOR BOLI GENERALE

În diabetul zaharat: mucoasa bucală şi linguală uscate, de culoare gălbui-roşcată; tumefierea papilelor interdentare, dilataţii vasculare locale, degenerescenţă arteriolară, inflamaţie cronică în ţesutul conjunctiv subepitelial, paradontită; mai târziu pierderea dinţilor *(Stomatita diabetică).* Tendinţă la infecţii secundare.

În boala Addison: mucoasa bucală colorată cenuşiu-brun sau brun-negricios prin creşterea cantităţii de *melanină* în stratul bazal.

În boli de sânge. În leucoze acute apar: tumefieri, hemoragii, ulceraţii acoperite cu depozite pseudomembranoase pe gingie. Microscopic, infiltrate leucemice, în funcţie de tipul de leucemie, asociate cu inflamaţie acută. În *anemia pernicioasă:* atrofia mucoasei linguale, la început la marginile şi vârful limbii, mai târziu extinsă la toată mucoasa linguală *(glosita Hunter).* Dificultăţi la deglutiţie datorită atroifierii mucoasei faringiene şi esofagiene (Sindromul Plumer-Vinson).

În plasmocitomul extramedular: la nivelul cavităţii bucale şi în căile aeriene superioare se găsesc formaţiuni tumorale izolate sau în cadrul unui mielom multiplu conţinând plasmocite. Macroscopic: noduli tumorali, cenuşii roşcaţi, sticloşi, adesea ulceraţi. Microscopic: plamocite mature şi imature; între ele adesea paraproteine PAS pozitive.

În intoxicaţii: în intoxicaţia cronică cu plumb: depozite cenuşiu-albăstrui sau verzui murdar datorită depunerilor de sulfură de plumb în membrana bazală, în celulele din adventicea vaselor şi în macrofagele din gingie. Mai târziu apar ulceraţii.

În intoxicaţia cu mercur se observă o coloraţie albastru-negricioasă a gingiilor; în intoxicaţia cu bismut, gingiile apar colorate în cenuşiu-negricios. Adesea se adaugă ulceraţii şi inflamaţie.

2. INFLAMAŢII

Inflamaţia difuză a cavităţii bucale = *stomatită;* inflamaţia buzelor = *cheilită;* inflamaţia gingiei = *gingivită;* inflamaţia limbii = *glosită;* inflamaţia obrajilor = *pareiită.*

Scanned with OKEN Scanner

INFLAMAŢII ACUTE NESPECIFICE

Stomatita catarală (simplă) se caracterizează prin: hiperemie şi edem ale mucoasei bucale urmate de apariţia unor depozite albicioase prin descuamare epitelială exagerată. La comisurile gurii apar ragade. Vindecare rapidă. Etiologie: germeni patogeni, tulburări metabolice (stomatita diabetică), factori mecanici (proteze), alimente fierbinţi.

Stomatita aftoasă: mici pete uşor reliefate, albicioase sau gălbui, de aspect tulbure cu contur roşcat. Localizare preferenţială: gingie, mucoasă jugală şi limbă. Patogenie: activarea unei infecţii virotice latente datorită scăderii rezistenţei organismului, infecţiilor febrile, menstruaţiei etc.

Stomatita purulentă: infecţie bacteriană favorizată de leziuni epiteliale traumatice. Apare sub două forme: *abcesul localizat* (pe obraji şi limbă) şi *inflamaţia flegmonoasă* (în special pe limbă şi planşeul bucal). Punctul de plecare: amigdalele (amigdalita), dinţi (carii, periodontite), glande salivare. Macroscopic: zone tumefiate, mucoasa intens hiperemiată acoperită de exsudat seropurulent şi hemoragic. Microscopic, infiltrat leucocitar difuz. Extindere la limbă în ţesutul conjunctiv lax al cavităţii bucale şi al gâtului (Flegmonul cavităţii bucale sau angina Ludwig). Netratată, infecţia se poate extinde de-a lungul fasciilor gâtului şi a vaselor (arterele carotidiene, venele jugulare) până la mediastin *(flegmon mediastinal)* sau, prin spaţiul parafaringean până la baza craniului (complicaţii: *meningite, edem glotic).*

Stomatita ulcerativă, gangrenoasă şi necrotică debutează ca o inflamaţie serohemoragică a gingiei cu necroze secundare şi suprainfecţie bacteriană. Agenţii cauzali sunt adesea germenii saprofiţi din cavitatea bucală (asociere între fuzospirali şi spirochete); flora anaerobă se dezvoltă în cazul scăderii rezistenţei organismului ducând la necroze tisulare şi ulceraţii întinse.

INFLAMAŢII CRONICE NESPECIFICE

Predomină aspectele proliferative. În ţesutul submucos, se găsesc plasmocite şi limfocite ducând la formarea de pseudofoliculi. Hiperplazie conjunctivă cu scleroză. Papilele apar alungite şi infiltrate cu limfocite şi plasmocite. Mucoasa poate fi atrofică cu mici ulceraţii prin leziuni mecanice sau dimpotrivă, hiperplaziată cu prezenţa de pete cenuşiu-albicioase cu margini neprecis conturate *(Leucoplakie sau leucoplazie).*

INFLAMAŢII SPECIFICE

Tuberculoza. Afectul primar TBC se găseşte excepţional în cavitatea bucală. TBC secundară bucală apare prin diseminare limfogenă, hematogenă sau prin inoculare prin sputa baciliferă, în special în TBC pulmonară cavernoasă. Se constată mici tuberculi care se transformă curând în ulceraţii cu margini uşor reliefate şi fundul acoperit de tuberculi miliari şi cazeum.

Luesul: Afectul primar sifilitic se poate găsi pe buze, pe comisurile gurii, pe limbă (în special la vârf), obraz şi amigdale. La început apare o papulă care se erodează rapid, lăsând o ulceraţie superficială, dură, rotundă, cu margini reliefate şi cu baza murdară. În *stadiul secundar* se constată pete roşii (eritem) şi proeminenţe ale mucoasei puţin reliefate, roşii, adesea umede, acoperite de un epiteliu albicios, tulbure (epiteliu îngroşat, exsudat fibrinos) şi baza indurată (papule, *plăci mucoase).* În *stadiul terţiar* apar gomele cu

Scanned with OKEN Scanner

ulceraţie secundară, distrugeri tisulare urmate de cicatrici retractile *(limbă lobată);* sau inflamaţie interstiţială difuză cu macrocheilie şi macroglosie.

LUESUL CONGENITAL. Exantem papulos, pustulocrustos şi plăci mucoase. În special pe buze apar papule în coroană cu induraţia epiteliului buzelor. Ţesutul infiltrat are tendinţă la formare de fisuri şi ragade care iradiază de la orificiul bucal spre pielea feţii. La vindecare se observă cicatrici stelate adânci *(şanţuri Parrot).*

3. HIPERPLAZII PSEUDOTUMORALE REACTIVE

Hiperplazia gingivală: roşeaţa şi mărirea de volum a gingiei, cu mici hemoragii şi exulceraţii acoperite cu depozite pseudomembranoase. Microscopic, mucoasa îngroşată şi edem în submucoasă. Infiltrat inflamator şi exulceraţii acoperite de depozite pseudomembranoase. Apar în: graviditate ("gingivita" gravidelor), tulburări ovariene la pubertate, în terapia îndelungată cu difenil-hidantoină (antiepileptic).

Granulomul telangiectatic. Nodul cât un bob de mazăre, moale, roşu, neted sau granular, cu exulceraţii şi hemoragii. Microscopic: ţesut de granulaţie bogat vascularizat, edemaţiat. Localizare: buze, limbă, gingie. Apare în special la femei la pubertate, graviditate sau menopauză. Etiologie neclară, posibil ţesut de granulaţie în exces, după traumatisme.

Epulis: proliferare reactivă a gingiei cu formare de tumori polipoase, netede sau lobulate, uneori cu ulceraţii superficiale. Distrugerea şi resorbţia ţesutului osos subiacent. Consistenţă moale (epulis gigantocelular - bogat celular) sau crescută (epulis fibromatos - bogat în fibre). Microscopic: trei forme:

a) *EPULIS GIGANTOCELULAR:* ţesut de granulaţie bogat celular cu numeroase limfocite, plasmocite, fibroblaste, capilare dilatate şi fante vasculare pline cu sânge. În vecinătatea capilarelor şi parţial în interiorul acestora, în locul endoteliului, numeroase celule gigante cu 15 - 20 nuclei şi citoplasmă bazofilă. Citoplasma neprecis delimitată, în parte franjurată (muguri endoteliali). Rare fibre de colagen. Prin ruperea capilarelor (la mestecat, etc.), adesea hemoragii cu prezenţa de hemosiderină, apariţia siderofagelor şi acumulare de hemosiderină în celulele gigante.

b) *EPULIS FIBROMATOS:* tumoră bogată în fibre dar săracă în celule, apărută primar sau dezvoltată dintr-un epulis gigantocelular, celule gigante puţine sau absente.

c) *EPULIS EBURNAT:* apariţia în ţesutul tumoral de ţesut osteoid cu calcificări secundare. Etiologie neclară, probabil proliferare gingivală consecutivă microtraumatismelor şi/sau micilor hemoragii (de aici şi denumirea de tumori de resorbţie). Componenta hormonală (mai frecvent la femei ca la bărbaţi, creşterea rapidă în cursul sarcinii).

4. TUMORI

LEUCOPLAZIA (LEUCOPLAKIA SAU PATA ALBĂ)

Macroscopic: pete cenuşiu-albicioase, de consistenţă crescută, uşor reliefate, uneori papilomatoase situate în special pe mucoasa obrajilor, limbă şi la comisuri. Microscopic se descriu 3 variante: a) proliferarea şi îngroşarea mucoasei cu

Scanned with OKEN Scanner

diferenţierea normală a structurilor epiteliale, b) anomalii de cornificare (parakeratoză şi hiperkeratoză), fără îngroşarea mucoasei, c) leucoplazii cu nediferenţiere (10% din leucoplaziile cavităţii bucale). Dispariţia stratificării mucoasei, proliferare celulară marcată, atipii celulare, parakeratoză, diskeratoză, îngroşarea şi alungirea mugurilor epiteliali. În ţesutul conjunctiv subepitelial, infiltrare limfocitară şi plasmocitară şi edem. *Precanceroză!*

Etiologie: factori fizici (compresie prin proteze, factori termici, de ex. curenţii galvanici din coroanele dentare metalice), factori chimici (fumat, alcool).

TUMORI BENIGNE

Hemangiomul şi limfangiomul în special pe buza inferioară şi pe limbă, ocazional pe linia mijlocie a feţei ("hemangiom fisural"); uneori congenitale (în special hemangiomul cavernos). Limfangiomul chistic poate atinge dimensiunea unui cap de copil; deformează buzele, limba, planşeul bucal şi gâtul *(Hygroma colli* congenital) poate constitui un obstacol la naştere.

Miomul mioblastic (neuromul granular, tumora Abrikosov). Tumoră rară, 50% în cavitatea bucală, în special pe limbă. Microscopic, celule mari, poligonale, cu mare densitate, cu citoplasma areolară, granulară. Uneori se găsesc fibre nervoase izolate în interiorul tumorii. În vecinătatea tumorii, fibre musculare striate şi netede cu diferenţiere variabilă. Histogeneza neclară. Epiteliul supraiacent tumorii Abrikosov poate prezenta aspecte hiperplazice ce se pot confunda cu carcinomul spino-celular.

Papilomul: cele mai frecvente tumori epiteliale benigne ale cavităţii bucale, adesea unic, mai rar multiplu (papilomatoză).

TUMORI MALIGNE

Carcinomul bucal reprezintă 4 - 8% din totalitatea carcinoamelor, localizat în special pe buze şi limbă (împreună formează circa 50% din carcinoamele cavităţii bucale), mai rar pe obraz, planşeul bucal, amigdale, gingii (circa 10% din carcinoamele cavităţii bucale).

Vârstă şi sex: predominant la bărbaţi (9:1). Vârsta medie: a 7-a decadă.

Microscopic: cel mai des carcinomul epidermoid cu diferenţiere variabilă.

Etiologie: variabilă, asemănătoare celei a leucoplaziei: tulburări mecanice de lungă durată (dinţi cariaţi, proteze), factori chimici (tutun, gudroane, frunze de betel = cancerul obrajilor în India). Uneori, carcinomul se poate dezvolta pe terenul unei leucoplazii sau a unui papilom. Diseminarea în special limfogenă în ganglioni limfatici regionali (submentonieri, submandibulari, la unghiul mandibulei). Extensie posibilă la ţesutul osos. Rareori metastaze hematogene la distanţă (5% din cazuri).

Carcinomul buzei: peste 90% din cazuri la buza inferioară, cel mai des în 1/3 laterală. Adesea ulcerat. La bărbat de 20 de ori mai frecvent decât la femeie (în special la fumătorii de pipă). Creşterea lentă, metastazare tardivă, în special în ganglionii regionali.

Carcinomul limbii. Localizarea în ordinea frecvenţei: vârful şi marginile (mai des), baza şi dorsul limbii (mai rar). Aspect precoce: mici noduli cu sau fără ulceraţie; mai târziu, tumori superficiale, ulcerate sau noduli induraţi, cu margini neregulate. Rareori, aspecte papilare. Microscopic, cel mai des carcinoame epidermoide; foarte rar, adenocarcinoame cu punct de plecare în glandele salivare sau glandele mucoase. Adesea, penetrare în planşeul bucal. În formele cu ulceraţii întinse, infecţii secundare în special cu fuzospirili şi

Scanned with OKEN Scanner

necroză tisulară care poate duce la perforaţii (în special în carcinoamele localizate pe marginile limbii) ale arterei linguale şi hemoragii. Metastazare mai frecventă decât în carcinomul buzei. Tumorile maligne mezenchimale ale cavităţii bucale sunt rare (sarcom fuzocelular, limfoame maligne).

II. DINŢII ŞI APARATUL DENTAR

1. CHISTE DENTARE ŞI MAXILARE

Chistele sacciforme tapetate de epiteliu sunt dezvoltate fie din ţesuturile sistemului dentar *(chiste odontogene),* fie din resturi epiteliale în teritoriul fisurilor fetale ale maxilarelor *(chiste neodontogene, disontogenetice sau fisurale).* Pot determina dezorganizarea ţesutului osos vecin.

2. TUMORI

În funcţie de embriogeneză, tumorile dentare se clasifică în: tumori ectodermale, mezodermale şi mixte. Tumorile odontogene sunt constituite din ţesuturile care formează dintele. Pot fi: *simple* (dintr-o singură foiţă embrionară) sau *compuse* (din ecto şi mezoderm), moi (necalcificate) sau dure (calcificate). Dintele corespunzător este malformat sau absent. Majoritatea tumorilor sunt benigne.

Tumori ectodermale odontogene din care face parte *ameloblastomul* (sau *adamantinomul).* Tumoră benignă pornind de la epiteliul crestei dentare, mai frecventă la bărbaţi (vârsta medie, 30 de ani), localizată în special în mandibulă. Macroscopic: tumoră solidă sau chistică plină cu mase gelatiniforme, deformând oasele maxilarelor. Consecinţă: laxitatea şi căderea dinţilor. Microscopic: plaje celulare epiteliale cu aranjament palisadic, formând travee sau insule (aspect adenomatos) care înconjoară celulele reticulare, stelate, cu dispoziţie laxă ale organului smalţului.

Tumori mixte ectodermal-mezodermale (Odontoame). Sunt situate la limita între tumori şi malformaţii (Hamartoame), situate în special în zona molarilor, net delimitate de os.

Odontomul complex: format din diverse ţesuturi dentare mature, cu predominanţa ţesutului conjunctiv, cu aranjament neregulat.

Odontomul compus: structuri ordonate de: smalţ, dentină, ciment şi structuri mezenchimale, încât devin vizibile în tumoră mici formaţiuni dentare sau dentar asemănătoare.

Alte tumori cu originea în mezenchimul papilei dentare, a sacului dentar şi a rădăcinii: mixom, fibrom, dentinom, cementom.

III. GLANDELE SALIVARE

Sialolitiaza: calculi ovalari, albicios-cenuşii, lamelari, fin granulari, situaţi mai des în submandibulară, mi rar în parotidă. Constau din carbonat şi fosfat de calciu şi o matrice centrală organică. Cauze: dischilii, anomalii de formă ale canalelor glandelor salivare, obstacole în fluxul salivar (peri din peria de dinţi, oase de peşte). Complicaţii: inflamaţii, forme de fistule.

Scanned with OKEN Scanner

1. INFLAMAŢII:

Sialangita (inflamaţia canalelor salivare) şi *sialadenita* (inflamaţia acinilor glandulari), mai rareori primare (izolate) sau în cadrul unei boli generale (scăderea rezistenţei organismului). Etiologie: infecţii bacteriene, virale, micotice, factori imunologici, favorizaţi de dischilii, anomalii, scăderea rezistenţei organismului. Apar în special canalicular, mai rar hematogen sau limfogen. Sediul: cel mai des parotida şi submandibulara.

Parotidita acută purulentă: adesea infecţie secundară în cadrul unor boli grave, cel mai des bilateral şi la bolnavii în vîrstă. Debutează ca o inflamaţie cataral mucoasă care evoluează rapid într-o sialadenită flegmonoasă şi abcedă. Complicaţii: fistule salivare, extinderea inflamaţiei spre urechea medie, flegmon al planşeului bucal (angina Ludwig).

Parotidita epidemică (oreion): boală virotică generală cu manifestări locale în: glandele salivare, gonade, pancreas, tiroidă şi sistemul nervos central. În parotidită se observă o inflamaţie unilaterală sau bilaterală, nepurulentă. Microscopic: tumefierea şi descuamarea celulelor epiteliale, granulocite în lumenul canalelor excretorii, edem şi infiltrat inflamator limfocitar în stromă. Complicaţii: orhită (eventual sterilitate), diabet.

Inflamaţii cronice: în special în parotidă şi submandibulă. Frecvenţă redusă. Provin rareori dintr-o inflamaţie acută. Cauze: blocarea canalelor excretorii (calculi, anomalii de traiect), diabetul. Macroscopic, indurarea şi micşorarea glandelor. Microscopic: hiperplazie conjunctivă şi infiltrat inflamator cronic cu reducerea şi remodelarea parenchimului ("ciroza glandelor salivare"). Inflamaţiile specifice (TBC, lues), cu totul excepţionale.

Sindromul Sjogren: afecţiune autoimună cu anticorpi neorgano-specifici. Clinic, triada caracteristică: xerostomie (uscăciunea mucoasei bucale prin lezarea glandelor salivare), cheratoconjunctivită uscată prin leziuni ale glandelor lacrimale şi arterită reumatoidă. În afara arteritei reumatoide, xerostomia şi cheratoconjunctivita pot apare şi în: sclerodemie, polimiozită, dermatomiozită, panarterita nodoasă şi lupus eritematos diseminat. Macroscopic: atrofia glandelor salivare şi lacrimale. Macroscopic: **sialadenita mioepitelială**: atrofia acinilor glandulari, sialectazii (dilatarea sistemului canalicular), proliferări ale epiteliului canalelor salivare şi ale elementelor mioepiteliale, stenoza sau obliterarea lumenului canaloelor, marcat infiltrat inflamator limfoplasmocitar interstiţial; mai tîrziu scleroză şi hialinizare Sjogren apar frecvent limfoame maligne.

Sindromul Herfordt (febra subcronică uveoparotidiană). Formă specială a sarcoidozei, evoluând cu uveită, tumefierea parotidei, febră ondulantă şi, uneori, cu simptome nervoase şi intestinale. În glandele salivare se găsesc granuloame epitelioide fără cazeificare (Sialadenită epitelioidă).

2. TUMORI

Frecvenţă mică (1% din toate tumorile) majoritatea situate în parotidă (80%).

Adenom. Tumoră bine încapsulată cu structură adenomatoasă, tubulară sau trabeculară, solidă sau papilar-chistică. Celulele adenomului sunt asemănătoare celor din glandele salivare normale sau sunt celule oncocitare

Scanned with OKEN Scanner

(celule eozinofile, bogate în mitocondrii formând *adenomul oncocitar)* sau prezintă un conţinut bogat în glicogen (adenom cu celule clare).

Adenolimfomul (chistadenolimfomul papilifer sau tumora Warthin). Tumori chistice cu conţinut gelatiniform. Microscopic: adenom papilar chistic cu celule acidofile cilindrice; între formaţiunile epiteliale, stromă bogat infiltrată cu limfocite cu numeroşi centri germinativi.

Adenomul pleomorf ("tumora mixtă"). Cea mai frecventă tumoră a parotidei. Excepţional se poate găsi şi pe: palat, buze, obraz sau limbă. Macroscopic: nodul bine încapsulat prezentând: hemoragii, chiste, necroze şi zone dure cartilaginoase. Microscopic: proliferarea celulelor epiteliale de aspect tubular, acinos, cilindromatos sau în insule compacte. Celulele au citoplasma clară (conţinut bogat în glicogen) sau închisă la culoare şi în cantitate redusă (asemănătoare celulelor din stratul bazal). Uneori se observă insule de epiteliu pavimentos. Teritoriile epiteliale neregulat delimitate în raport cu interstiţiul. Interstiţiul, de obicei bine dezvoltat, prezintă zone mixoide, mucoide şi condromatoase; hialinoză şi celule fuziforme sau stelate. Histogeneza: tumoră epitelială formată din celule mioepiteliale. Formarea substanţei fundamentale este indusă de celule epiteliale.

Tendinţă mare la recidivă (25 - 50%). Cu tot aspectul benign pot apare metastaze. Transformarea malignă în 10 - 20% din cazuri.

Cilindromul (Carcinomul adenoid-chistic). Este mai frecvent în submandibulară decât în parotidă. Macroscopic: tumoră bine încapsulată, gelatiniformă. Microscopic: cordoane epiteliale late străbătute de mici cavităţi (aspect în sită sau şvaiţer). În interiorul cavităţilor, mase de mucus care pote apare şi în interstiţiu. La periferia tumorii, adesea creştere infiltrativă. Histogeneza: din celule epiteliale secretante. Recidiva şi trecerea în carcinomul nediferenţiat apar frecvent, deşi metastazele se pot găsi relativ târziu.

Carcinomul glandelor salivare se găseşte în special în parotidă, mai ales la bolnavii în vârstă. Macroscopic, majoritatea sunt adenocarcinoame; rereori carcinoame pavimentoase sau nediferenţiate.

B. FARINGELE

1. MALFORMAŢII ŞI ANOMALII

Diverticule. Cel mai frecvent localizate pe peretele posterior al hipofaringelui la graniţa faringo-esofagiană (Diverticul de pulsiune Zenker sau diverticulul hipofaringelui posterior). Apare ca o formaţiune sacciformă între esofag şi coloana vertebrală, care atunci când se umple cu alimente determină compresia esofagului şi tulburări de deglutiţie. Consecinţe: inflamaţii secundare.

Chiste şi fistule ale canalului tireoglos. Resturile persistente ale canalului se dilată chistic (chist cervical median, chist al bazei limbii). Este posibilă ruptura spontană sau ca urmare a unei infecţii secundare cu apariţia unei fistule carvicale mediane sau laterale.

2. INFLAMAŢII

Angina = inflamaţia întregului cerc limfatic faringean cu extindere spre palat şi faringe.

Scanned with OKEN Scanner

Amigdalita = inflamaţie limitată la amigdale. Etiologie: bacterii, virusuri, acţiunea prafului.

Inflamaţia catarală: zone roşii şi tumefiere cu mici eroziuni. Infecţia poate afecta exclusiv suprafaţa amigdalelor *(amigdalită superficială)* sau se poate localiza în cripte *(amigdalita lacunară).* În cripte se găsesc depozite formate din epitelii, leucocite şi bacterii. Mai târziu este posibilă depunerea de calciu (calculi amigdalieni). În infecţii virale adesea *anginăveziculoasă* cu apariţia unei erupţii cu vezicule mici. În cadrul inflamaţiilor acute faringiene poate apare o cheratinizare a mucoasei rezultând o diminuare a irigaţiei (faringită acută uscată).

Inflamaţia pseudomembranoasă. Apare în rujeolă, scarlatină, variolă, tifoidă, dar în special în difterie. Se observă depozite gălbui-albicioase (pseudomembrane) pe faringe şi amigdale lăsând ulceraţii după îndepărtare. Diagnosticul diferenţial se face în funcţie de examenul bacteriologic.

Inflamaţia purulentă. Abcesul amigdalian apare în special perifolicular, mai rar intrafolicular. Determină dificultăţi în respiraţie şi alimentaţie (eventual edem glotic). Odată cu depăşirea capsulei amigdaliene, apare *abcesul paraamigdalian.* În final, extinderea la ţesutul retro şi parafaringean (Abces sau flegmon retro-respectiv parafaringean). Este posibilă extinderea spre laringe, în mediastin sau până la baza craniului, direct sau pe cale limfatică. Pătrunderea inflamaţiei în vena jugulară duce la tromboflebită şi *septicemie.* Ocazional, apare extinderea infecţiei prin venele amigdaliene la plexul faringean şi pterigoidian, până la sinusul cavernos *(tromboza sinusului cavernos* cu punct de plecare amigdalian). Abcesul şi flegmonul pote determina erodarea arterei faringiene ascendente şi hemoragii.

Inflamaţia ulceromembranoasă. Se caracterizează prin depozite groase pseudomembranoase, cenuşiu murdare pe amigdale cu ulceraţii mai mult ori mai puţin profunde. Cauza: asocierea de fuzospirilă (Angina Plaut-Vincent).

Inflamaţia necrotică. În special în boli de sânge ca: agranulocitoză, leucoze, limfoame maligne. Se caracterizează prin necroze şi ulceraţii profunde.

Inflamaţia cronică. În special la bolnavi cu vârstă medie, fie ca amigdalită cronică sau acută recidivantă. Cauza: adesea streptococul beta hemolitic de tip A (Poate reprezenta o infecţie de focar, adică punctul de plecare al unor leziuni în organe la distanţă de amigdale, de ex. reumatismul cardio-articular). Microscopic, localizare numai în amigdale şi/sau periamigdalian.

Amigdalita cronică hipertrofică: hiperplazie limforeticulară inflamatorie accentuată. Amigdalele apar hipertrofice, polipoase, deformate. În faringe, proliferarea nodulară a foliculilor limfoizi *(Faringita granulară).*

Amigdalită cronică atrofică: Transformarea cicatriceală şi retracţia amigdalelor. Ţesutul limforeticular apare numai în teritorii izolate. În faringe, para şi hipercheratoza şi/sau atrofia mucoasei.

3. TUMORI

AMIGDALELE

Rareori se găsesc fibroame, limfofibroame, hemangioame, papiloame.

Carcinomul amigdalian: în special la bărbaţi în decada 6 - 7. Cel mai des tumoră nodulară, unilaterală, care se ulcerează uşor dând hemoragii. Micros-

Scanned with OKEN Scanner

copic: cel mai frecvent se găsesc *carcinoame epidermoide* cu grade variate de diferenţiere; *carcinoamele cu celule tranziţionale* au un grad scăzut de diferenţiere. *Limfoepiteliomul* (carcinomul limfoepitelial) constă din travee şi insule de celule epiteliale necheratinizate, aranjate sinciţial. Stroma conjunctivă conţine abundente limfocite. Relaţia epiteliu-limfocite este de circa 4:1. Aranjamentul sinciţial al celulelor epiteliale provine din faptul că posedă o citoplasmă foarte clară şi limite nedistincte. Diagnosticul diferenţial se face cu carcinomul anaplazic. Vechea împărţire în aşa-zisul "tip Schmincke" ("tipul reticular": celule tranziţionale izolate într-o stromă bogată în limfocite) şi "tipul Regaud" ("tipul închis": cuiburi epiteliale într-o stromă conjunctivă) are mai mult interes teoretic.

Amigdalele şi faringele sunt frecvent lezate în *limfoamele maligne nehodgkiniene*. Microscopic se găsesc aceleaşi leziuni tumorale ca şi în limfoganglionii cu diferitele tipuri de limfom.

FARINGELE

Adenomul: cu punct de plecare din glandele mucoase situate în submucoasă.

Craniofaringiomul: cu punct de plecare din resturile canalului craniofaringean (punga lui Rathke).

Carcinomul faringian: localizarea cea mai frecventă în rinofaringe (în jurul trompelor) şi în hipofaringe (pereţii laterali ai sinusului piriform, mai rar în spatele cartilajului cricoid). Tumorile orofaringelui sunt în special tumorile amigdaliene. Macroscopic: formaţiuni nodulare sau papilare care se ulcerează rapid dând eroziuni vasculare şi ehmoragii. În hipofaringe se pot extinde în spaţiul paralaringean lax până spre pliurile ariepiglotice, spaţiul carotic şi posibil în torace. Microscopic: cel mai frecvent carcinoame epidermoide cu diferenţiere variabilă. Mari rar, carcinom anaplazic, adenocarcinom sau limfoepiteliom. Cu totul izolat apar carcinoame cu punct de plecare în hipofiza faringeană.

C. ESOFAGUL

1. MALFORMAŢII

Agenezii, aplazii şi duplicări. Apar rareori; sunt aproape totdeauna asociate cu alte malformaţii.

Atrezii şi fistule esofagotraheale. Atrezia reprezintă lipsa lumenului esofagian. Este adesea combinată cu fistule traheale.

Stenoze esofagiene congenitale: Stenoza internă: prin îngroşări fibroase localizate; hipertrofii musculare circulare sau proliferarea mucoasei şi a ţesutului conjunctiv. Stenoze externe: prin anomalii ale aortei şi/sau ale arterelor emergente din crosa aortei care comprimă esofagul pe coloana vertebrală.

Megaesofagul congenital: dilatare a esofagului prin agenezia sau hipoplazia ganglionilor nervoşi intramurali. (Asemănător cu boala Hirschprung).

Brahiesofagul. Poate fi congenital prin scurtarea primară a esofagului şi înlocuire cu o porţiune din stomac. Apare în combinaţie cu atonia musculaturii

Scanned with OKEN Scanner

esofagiene. Cardia este situată în torace. Brahiesofagul dobândit rezultă prin retracţii cicatriceale consecutive inflamaţiilor grave şi ingerării substanţelor caustice.

Endobrahiesofagul (anomalia Allison-Johnston). Porţiunea distală a esofagului este tapetată de mucoasă gastrică care se continuă în stomac. Seroasa se extinde numai până la hiatusul diafragmatic, nu până la cardia.

Insule de mucoasă gastrică (distopii ale mucoasei) apare ca zone uşor reliefate, ovale, roşcat-cenuşii, localizate în special la deschidere a canalelor excretorii glandulare. Pot fi cauza unui ulcer peptic esofagian sau a unui carcinom cu celule cilindrice.

2. ATROFII

Apar secundar în bolile de colagen (în special în sclerodermie), în anemii (sindromul Plummer-Vinson) sau sindromul Sjögren. Pe lângă atrofia mucoasei esofagiene, se asociază scleroza peretelui şi a musculaturii esofagiene.

3. MODIFICĂRI ALE LUMENULUI

Stenoze: congenitale (descrise mai sus) sau dobândite prin: corpi străini, tumori, cicatrici, guşă (în special guşa retrosternală), pachete limfoganglionare, cifoze grave şi scolioze, etc.

4. DIVERTICULE ŞI ECTAZII

Diverticul: expansiune a peretelui cuprinzând numai o parte a circumferinţei. *Diverticul adevărat:* expansiunea întregului perete. *Diverticul fals:* expansiunea priveşte numai o parte din perete. *Diverticul de pulsiune* (diverticul Zenker): expansiune datorită slăbirii primare a peretelui şi efectelor mecanice secundare (bol alimentar mare, etc). *Diveticul de tracţiune* (diverticul Rokitansky) apare prin cicatrici care tracţionează peretele esofagian. Rezultă o expansiune a întregului perete (diverticul adevărat), în special în zona ganglionilor limfatici de la nivelul bifurcaţiei traheei (antracosilicoza, tuberculoză cu limfadenită şi perilimfadenită). Expansiune a peretelui anterior al esofagului cu o adâncime de 1-2 cm dirijată oblic în sus. Rareori complicaţii ca: diverticulită, perforaţie, mediastinită. *Diverticul epibronşic* situat la încrucişarea esofagului cu bronhia principală stângă. *Diverticul epifrenic:* expansiune situată pe diafragm, lipsită de stratul muscular circular.

Ectazii: dilataţii totale sau prţiale ale întregii circumferinţe esofagiene. *Dilataţia congenitală* este megaesofagul congenital.

Dilataţii dobândite: apar fie datorită unei atonii primare fără evidenţierea unor modificări patologice (dilataţie idiopatică) sau în cadrul unei perturbări a reflexului de deschidere al cardiei (Cardiospasm sau Achalasie).

Achalasia este o afecţiune caracterizată prin: lipsa reflexului de deschidere a cardiei, lipsa peristalticei esofagiene, retenţia alimentelor şi dilatarea progresivă a esofagului. În etiopatogenie este implicată o diminuare a celulelor din ganglionii nervoşi intramurali (din plexul Auerbach) cu distrugerea celulelor argirofile şi scăderea filetelor nervoase. Rezultă perturbări ale reflexului de deschidere a cardiei. Au mai fost implicate şi alte cauze ca:

Scanned with OKEN Scanner

modificări degenerative ale trunchiului cerebral cu leziuni ale nucleului vagului precum şi esofagitele acute sau cronice. Macroscopic: esofagul este dilatat, alungit cu musculatura circulară hipertrofiată (hipertrofie de lucru consecutivă efortului de a învinge rezistenţa spasmului cardiei). Mucoasa esofagiană poate prezenta inflamaţii grave datorită stagnării alimentelor. Microscopic se găsesc leziunile descrise mai sus în plexul Auerbach.

Complicaţii: esofagite, perforaţii (cu mediastinită), inaniţie, caşexie, aspiraţia alimentelor (cu pneumonie de aspiraţie) şi apariţia mai frecventă a cancerului esofagian.

5. TULBURĂRI CIRCULATORII

Hemoragiile sunt produse de: varice esofagiene, carcinoame ulcerate, ulcer peptic, traumatisme prin corpi străini, esofagite grave, diateze hemoragice şi în *sindromul Mallory-Weiss*. Acesta constă din una sau mai multe fisuri longitudinale situate în esofagul inferior şi în zona cardiei, cu margini uşor reliefate şi cu fundul acoperit de cheaguri. Microscopic fisurile străbat mucoasa, musculara mucoasei şi submucoasa. Musculara şi seroasa rămân intacte. Patogenic, sindromul Mallory-Weiss apare în creşterea acută a presiunii abdominale, în special în vărsături masive, când presiunea intragastrică atinge 200 mmHg. Factorii favorizanţi sunt: herniile hiatale, gastrita atrofică, spasmul cardiei, abuzul de alcool.

Varicele esofagiene reprezintă vene dilatate şi şerpuite situate în peretele esofagian submucos sau/şi subseros, care apar consecutiv creşterii presiunii venoase în sistemul port sau în vena cavă superioară. Cel mai frecvent, varicele esofagiene apar ca urmare a hipertensiunii portale cauzate de ciroza hepatică. În această boală, frecvenţa varicelor esofagiene atinge 25–80%. În hipertensiunea portală, apar varice esofagiene deoarece 1/3 inferioară a esofagului este drenată în sistemul port, iar cele 2/3 superioare sunt drenate în vena cavă superioară, venele celor două sisteme fiind anastomozate. Varice esofagiene mai pot apare şi în: endoflebita obliterantă hepatică (boala Budd-Chiari), amiloidoza hepatică, tromboza venelor splenice. În afara hipertensiunii portale, varicele esofagiene apar comparativ mult mai rar. Se pot întâlni în compresia venei cave superioare printr-un carcinom esofagian sau bronşic sau printr-o guşă plonjantă în mediastin. Varicele asigură circulaţia colaterală între ramurile venei porte - venele hepatice - venele esofagiene - vena cavă superioară. Factorii care favorizează ruptura şi hemoragiile varicelor sunt: esofagitele erozive, leziuni mecanice prin particule alimentare sau sonde şi creşterea bruscă a presiunii în circulaţia portală (creşterea presiunii abdominale în ascita sau în terapia cu înlocuitori de plasmă).

6. TRAUMATISME ŞI RUPTURI

Traumatisme prin corpi străini: oase de peşte, sâmburi, ace, etc. Complicaţii: abces parietal, flegmon, pleurezie, pericardită, rareori înţeparea vaselor (aortă, carotide, artera pulmonară).

Rupturi traumatice: rareori în traumatisme cervicale sau toracice sau în esofago-gastroscopii. ruptura "spontană" a esofagului (sindromul Boerhaave) este o afecţiune rară. Sediul rupturii este de obicei în 1/3 inferioară a

Scanned with OKEN Scanner

esofagului. Apare în creşterea bruscă a presiunii abdominale, de obicei în vărsături abundente, în special la alcoolici.

7. INFLAMAŢII

Esofagite acute. Esofagita catarală: forma cea mai uşoară, cu descuamarea epiteliului de suprafaţă, mici eroziuni şi hiperemie activă. *Esofagită exfoliativă:* leziune mai gravă cu descuamare în lambouri mari a mucoasei (esofagită disecantă superficială). În intoxicaţii cu acizi sau cu sodă caustică apar descuamări masive în lambouri şi ulceraţii (esofagită disecantă profundă). *Esofagita pseudomembranoasă necrotică şi ulcerativă.* În cadrul unor boli generale grave (scarlatină, difterie, tifoidă, uremie, agranulocitoză). *Esofagita abcedată şi flegmonoasă,* în traumatisme prin extindere de vecinătate.

Esofagite cronice: stimulii iritativi de durată (alcoolism cronic, stagnarea alimentelor în diverticulii esofagieni), ectaziile, achalaziile duc la *leucoplazie* şi la astuparea canalelor de secreţie ale glandelor mucoase cu formarea de mici chiste de retenţie. Mucoasa are aspect fin granular *(esofagita chistică).*

Esofagita peptică apare prin refluxul secreţiei gastrice în esofag (esofagita de reflux), consecinţa unei închideri insuficiente a cardiei. Se găseşte în: hernii hiatale, rezecţia cardiei, stenoze pilorice, etc. La început apare o inflamaţie acută, apoi inflamaţie cronică iar la sfârşit ulceraţii *(ulcerul peptic esofagian)* şi stenoze cicatriceale. Ulcerele sunt situate în esofagul distal sau la nivelul cardiei. Pot apare pe un epiteliu normal, pe insule de mucoasă gastrică heterotopă şi endobrahioesofag (sindromul Barrett), unde porţiunea distală a esofagului este tapetată pe o distanţă de minimum 2 - 3 cm cu epiteliu cilindric. Pe aceste teritoriu de *metaplazie cilindrică* apar, datorită refluxului de suc gastric, consecutiv unei insuficienţe de închidere a cardiei, eroziuni sau ulceraţii mai mari care se pot complica cu hemoragii şi stenoze.

Esofagita cu Candida albicans: la nou-născuţi sau la adulţi, după terapie cu antibiotice, steroizi, imunosupresive sau odată cu scăderea rezistenţei organismului. Macroscopic, depozite izolate sau difuze, albicios-cenuşii. După îndepărtarea lor, mucoasa apare roşie, cu ulceraţii.

8. TUMORI

TUMORILE BENIGNE.

Rareori: leiomiom, miom mioblastic, fibrom, lipom, hemangiom, papilom, adenom.

TUMORILE MALIGNE.

Carcinomul esofagian. Aproximativ 8 - 11% din toate decesele prin cancer. Predominant la bărbaţi. Localizare în special la a 3-a strâmtoare fiziologică. Macroscopic: nodular, conopidiform-polipos, ulcerat sau difuz-infiltrant. Toate tipurile duc curând la stenoză esofagiană. Numai în forma ulcerată poate apare o ameliorare pasageră datorită eliminării ţesutului necrozat. În final, stenoză ireversibilă. Porţiunea de esofag supraiacentă tumorii este dilatată, cu peretele îngroşat (Hipertrofie de lucru). Microscopic: majoritatea sunt *carcinoame pavimentoase* cu sau fără cheratinizare. Mai rar,

Scanned with OKEN Scanner

carcinoame cu celule de tranziţie (cu celule nediferenţiate, poligonale, mari, cu nuclei bogaţi în cromatină şi corpusculi nucleari centrali).

Adenocarcinoame: mult mai rare, în special la zone de trecere esogastrică sau cu punct de plecare în insulele de mucoasă gastrică situate în esofag. Foarte rar pot apare: carcinom adenoid-chistic şi carcinom muco-epidermoid. Excepţional s-a descris carcinomul cu celule mici (oat-cell-carcinoma) asemănător celui pulmonar. Provine din celulele argentafine APUD situate în stratul bazal al mucoasei esofagiene.

Metastaze: *prin continuitate* în trahee, bronhii, mediastin:

limfogene în ganglionii regionali (la bifurcaţie, paratraheali şi epigastrici). *Metastazele hematogene* apar diferenţiat în funcţie de sediul carcinomului: în carcinoamele porţiunii proximale, la început apar metastaze pulmonare prin venele esofagiene proximale - vena cavă superioară - cord - pulmon; în carcinoamele cu sediul distal, la început apar metastaze hepatice prin venele esofagiene distale - venele gastrice - vena portă. Prognostic foarte grav. Complicaţii: hemoragii, fistule traheale sau bronşice; sindromul Claude Bernard-Horner (ptoză palpebrală, mioză, enoftalmie); brahialgie prin infiltrare tumorală, a plexului brahial; infecţii secundare şi flegmon mediastinal.

Sarcoamele sunt foarte rare. În special sarcoame fuzocelulare sau leiomiosarcoame.

D. STOMACUL

1. MALFORMAŢII

Ţesut pancreatic heterotrop. Insule solitare sau multiple de 0,5 - 3 cm mărime răspândite în toate straturile peretelui gastric, predominant în submucoasa regiunii pilorice. Au o formă proeminentă, acoperite de mucoasă. Microscopic, conţin ţesut pancreas exocrin şi endocrin în cantităţi variabile.

Stenoza pilorică congenitală. Produsă de hipertrofia musculaturii pilorice existentă antepartum. Se admite însă şi posibilitatea unui spasm piloric iniţial cu retenţia laptelui în stomac şi eliberarea de gastrină care ar determina hipertrofia pilorică. Predomină la sexul masculin (B:F = 4 - 9:1); apare în prima săptămână de viaţă. Macroscopic: lumenul piloric mult stenozat, musculatura îngroşată (în special musculatura circulară). Stomacul mult dilatat (gastrectazie). Microscopic: îngroşarea musculaturii; secundar mici infiltrate limfocitare şi modificări ale celulelor ganglionare. Clinic: "vărsături în jet", exicoză, hipocloremie şi alcaloză.

2. TULBURĂRI CIRCULATORII

Gastrita de stază. În dilataţie cardiacă dreaptă şi hipertensiune portală (ciroza hepatică, tromboza portală). Mucoasa edemaţiată, îngroşată, cu pliuri groase, roşcat-violacee, acoperită de mucus aderent şi cu mici eroziuni.

Hemoragii. Hemoragii prin diapedeză în număr mare şi de mărime variabilă. Apar în: diateze hemoragice, anemii, leucoze, tulburări de coagulare,

Scanned with OKEN Scanner

leziuni capilare prin uremie, inflamaţii, tulburări ale microcirculaţiei gastrice în şoc, etc.

Melena nou-născuţilor: hemoragii grave în tractul gastrointestinal prin eroziuni ale mucoasei, determinate de hipovitaminoza K şi diminuarea nivelului protrombinei serice.

Hemoragii gastrice masive. În ulcere, carcinoame, ruperea venelor varicoase în zona cardioesofagiană, sindrom Mallory-Weiss (ulceraţii ale mucoasei cardiei în alcoolismul cronic sau după vărsături).

3. INFLAMAŢII

GASTRITE ACUTE

1. **Gastrita simplă.** Inflamaţie acută exsudativă a mucoasei gastrice produsă de cauze variate: chimice, termice, alergice. Se vindecă în câteva zile cu restitutio ad integrum. Recidivele sunt frecvente. Evoluţia spre cronicizare este discutabilă. Macroscopic: mucoasa îngroşată, edemaţiată, cu pliuri mari, acoperite de mucus *(Gastrită acută catarală).* Adesea apar mici infuziuni sanguine şi eroziuni *(gastrită acută hemoragică şi erozivă).* Sediul de predilecţie: antrul piloric. Apare în următoarele condiţii: 1. terapie îndelungată cu salicilaţi (aspirină); 2. consumul excesiv de alcool; 3. fumatul excesiv; 4. terapia cu citostatice; 5. uremia; 6. infecţii sistemice (de ex. salmonelozele); 7. stressul prin arsuri, traumatisme, operaţii; 8. şocul; 9. iradierea; 10. intoxicaţii prin alimente infectate cu stafilococ.

2. **Gastrita purulentă** (sau abcedată şi flegmonoasă). Frecvenţă mică. Poate apare în: alcoolism cronic, în cadrul unei septicemii streptococice sau ca o complicaţie a leziunilor ulcerative sau traumatice ale mucoasei gastrice. Macroscopic: stratul intern al stomacului (în special submucoasa) transformat purlent, difuz sau în focare. Pot apare perforaţii ale stomacului cu peritonita purulentă.

3. **Gastrită pseudomembranoasă:** în uremie sau în unele boli infecţioase acute (scarlatină, difterie, dizenterie bacteriană).

4. **Gastrita corozivă**: după ingestie de substanţe chimice corozive (sinucidere, accidente).

Acizii şi sublimatul produc: necroză de coagulare a mucoasei cu prezenţa de depozite crustoase necrotice diferit colorate: brun-roşcate în intoxicaţia cu acid sulfuric şi clorhidric, galbene cu acid azotic, albe cu fenol şi sublimat.

Sodă caustică: necroză de lichefiere a peretelui gastric. Mucoasa ramolită, cenuşie sau brună prin pigmenţi hematici. Prognosticul în funcţie de concentraţia şi cantitatea agentului coroziv şi de starea de umplere momentană a stomacului. În cazuri extreme, moartea în faza de intoxicaţie acută prin şoc sau peritonită datorită perforaţiei. Dacă faza acută este depăşită, apar ulceraţii care se cicatrizează urmate de stenoză şi retracţii.

GASTRITE CRONICE

Apar frecvent la vârste mai înaintate. Examenul endoscopic asociat cu biopsia mucoasei gastrice a contribuit la clarificarea conceptului privind gastrita cronică. Se descriu următoarele forme:

Scanned with OKEN Scanner

1. **Gastrita cronică superficială.** Macroscopic, se observă edem al mucoasei în zone izolate, necroze focale, mici hemoragii şi eroziuni. Microscopic deosebim: o fază "liniştită" cu infiltrat limfoplasmocitar şi histiocitar cu relativ puţine granulocite neutrofile şi eozinofile şi o fază "activă" cu un infiltrat granulocitar mai abundent, eventual cu abcese în cripte. Pot apare modificări epiteliale degenerativ-regenerative.

2. **Gastrita cronică atrofică** reprezintă forma cea mai frecventă a gastritelor cronice. Afecţiunea debutează în antru şi progresează proximal, spre pilor. Macroscopic, se observă o atrofie marcată a peretelui gastric; mucoasa de culoare roşcată, netedă, lucioasă cu mici sufuziuni şi eroziuni hemoragice. Microscopic, mucoasa apare subţiată, cu criptele alungite. Celulele principale şi parietale din mucoasa fundului şi corpului dispar în stadiile avansate, fiind înlocuite cu celulele epiteliale de acoperire şi celulele mucipare. Infiltratul inflamator este asemănător celui din gastrita superficială, dar pătrunde şi interstiţial. O subţiere a mucoasei gastrice fără modificări inflamatorii este denumită *atrofie gastrică,* care reprezintă, probabil, stadiul final al gastritei atrofice. creşterea gradului de atrofie se asociază frecvent cu dilatări chistice glandulare şi metaplazie. Există două tipuri de metaplazie: *pilorică* la nivelul mucoasei fundice şi *intestinală* (celule mucipare, celule cu margine în perie, unele celule endocrine). Histochimic, mucusul prezent în metaplazia intestinală este format din sialomucină. Etiopatogenic, au fost descrise două tipuri de gastrită:

Tipul A sau imună (gastrita corpului): secreţia de gastrină este crescută; creşte numărul de celule G. Secreţia de acid clorhidric este diminuată. Se asociază cu anticorpi anticelule parietale şi evoluează spre anemie megaloblastică.

Tipul B sau neimună (gastrita antrală): se asociează cu hiperclorhidrie. Poate evolua cu ulcerul peptic gastric şi duodenal şi cu cancerul gastric. Etiologia gastritei cronice este multifactorială: alcoolismul, fumatul, refluxul duodenal, alergene alimentare, medicamente antiinflamatoare, factori imunologici, Campylobacter pyloris (microorganism asemănător spirochetelor, vizualizat prin coloraţia Giemsa sau impregnări argentice).

DISPLAZIA EPITELIULUI CRIPTELOR (FRECVENT ASOCIATĂ CU GASTRITA).

1. **Displazia I:** Diminuarea secreţiei, creşterea numărului de mitoze, bazofilia citoplasmei celulelor epiteliale.

2. **Displazia II:** Glandele gastrice transformate în structuri asemănătoare criptelor, creşterea numărului de mitoze. Polimorfie nucleară moderată. Apariţia de muguri epiteliali. Diminuarea secreţiei.

3. **Displazia III:** Epiteliu pluristratificat cu intensă bazofilie celulară, polimorfism nuclear marcat.

Toate trei formele de displazie sunt capabile de retrocedare originea gastritei cronice în absenţa anemiei perniciose este obscură. Majoritatea bolnavilor sunt în vârstă şi unii pot prezenta anemie feriprivă, dar în general, nu se obţine o ameliorare a gastritei cronice după terapia cu fier. Circa 80%

Scanned with OKEN Scanner

din bolnavii cu gastrită cronică nu au anemie pernicioasă sau anemie feriprivă. S-a mai propus ca mecanism patogenic al gstritei cronice refluxul acizilor biliari din duoden în stomac, în special la bolnavii cu ulcer gastric.

ALTE FORME DE GASTRITĂ:

1. **Gastrita cronică hipertrofică** (gastropatia hipertrofică, boala Ménétrier sau hipertrofia gigantă a pliurilor gastrice). Poate fi confundată radiologic sau gastroscopic cu limfomul sau carcinomul difuz infiltrativ. Aciditatea gastrică poate fi crescută sau scăzută. Gastropatia hipertrofică este caracteristică pentru sindromul Zollinger-Ellison. Macroscopic: pliuri gastrice mult mărite, uneori cu aspect polipos. Peretele gastric este îngroşat. Leziunea poate fi difuză sau limitată. Microscopic există trei forme: 1. Hiperplazia predominantă a celulelor mucoase de suprafaţă; 2. Hiperplazia în special a glandelor şi creşterea marcată a numărului de celule parietale (aspect tipic pentru sindromul Zollinger-Ellison) şi 3. Forma mixtă.

2. **Gastrita granulomatoasă.** Poate apare la bolnavii cu sarcoidază şi enterită regională, mai des ca boală independentă.

3. **Gastrita eozinofilică.** Afecţiune rară. Infiltrare caracteristică a mucoasei şi uneori a straturilor profunde gastrice cu eozinofile. Se poate însoţi de granuloame alergice şi vascularită acută a arterelor mici din peretele gastric, amintind tabloul din granulomatoza Wegener.

4. **Gastritele specifice** (TBC, lues, actinomicoză) sunt excepţionale.

4. EROZIUNILE

Reprezintă pierderi de substanţă ale mucoasei gastrice ajungând până la musculara mucoasei. Apar în următoarele condiţii: 1. arsuri întinse (ulcere Curling); 2. şoc; 3. boli generale grave; 4. terapie cu hormoni steroizi; 5. leziuni cerebrale acute sau intervenţii neurochirurgicale; 6. abuzul de aspirină; 7. perioada agonică a oricărei boli fatale; 8. fumatul excesiv.

Majoritatea sunt localizate în stomac, unde sunt de obicei multiple, dar pot apare şi în duoden.

Macroscopic, eroziunea are o formă circulară şi un diametru care nu depăşeşte 1 cm. Baza eroziunilor este adesea colorată cafeniu-negricios prin digestia acidă a hemoragiei. Marginile sunt neregulate. Pliurile gastrice sunt nemodificate, iar marginile şi baza eroziunilor nu sunt indurate.

Microscopic, se poate găsi, în funcţie de durată, un moderat infiltrat inflamator la marginile şi baza eroziunilor. De obicei baza eroziunii este acoperită de hematii şi fibrină. Niciodată nu apare cicatricea şi nici îngroşarea pereţilor vasculari. Vindecarea cu reepitelizarea completă se instalează de îndată ce dispare influenţa factorilor cauzali. Reînnoirea epiteliului gastric se însoţeşte de mitoze numeroase.

Patogenia eroziunilor este neclarificată. Prin examene gastroscopice s-a constatat că la 24 de ore de la un traumatism sever, bolnavii prezintă focare de paloare şi hiperemie ale mucoasei gastrice, mai ales pe marea curbură, care

Scanned with OKEN Scanner

se transformă rapid în eroziuni. Eroziunile se pot vindeca în 2 - 3 zile sau pot persista zile sau săptămâni, în funcţie de durata de acţiune a agentului cauzator, cu trecerea într-un ulcer acut.

A. ULCERUL ACUT

Evoluţia unei eroziuni într-un ulcer acut poate avea loc rapid, în special în cazul eroziunilor localizate în sediile de predilecţie ale ulcerului. Alături de ulcerul acut solitar sau multiplu, pot coexista eroziuni gastrice sau duodenale.

Macroscopic: ulceraţie rotundă (pierdere de substanţă), bine delimitată, pătrunzând cel puţin până în submucoasă cu marginile şi baza moi (spre deosebire de ulcerul cronic). În ulcerul progresiv, baza este acoperită total sau parţial cu mase de necroză cenuşii-gălbui sau brun-roşcate. În ulcerul staţionar, baza are o culoare albă. Mărimea variază de la un bob de linte la un pod de palmă. 50% din ulcerele gastrice şi 40% din ulcerele duodenale au un diametru sub 9 mm.

Microscopic, în ulcerul progresiv se găseşte următoarea stratificare a epiteliului: 1. stratul de exsudat cu fibrină, neutrofile şi detritus celular; 2. necroză fibrinoidă prin acţiunea HCl din secreţia gastrică; 3. demarcare leucocitară a zonei de necroză fibrinoidă şi edem în peretele gastric învecinat; 4. ţesut de granulaţie incipient la baza şi marginile ulcerului ca semn al începutului vindecării.

Consecinţe: 1. hemoragii mortale sau perforaţii, în special în ulcerele gigante; 2. vindecarea odată cu sistarea cauzelor determinante, posibilă chiar şi fără terapie, în decurs de 1 - 8 săptămâni. Evacuarea zonei de necroză şi înlocuirea ulceraţiei cu ţesut de granulaţie, reepitelizare începând de la marginea ulceraţiei, formare de glande mucoase. Nu apare regenerarea muscularei mucoasei, anterior distrusă. 3. În final, cicatrizare cu retracţii şi formarea de pliuri mucoase radiare. În cazul persistenţei cauzelor determinante, ulcerul acut trece în ulcer cronic.

B. ULCERUL CRONIC

În stomac, ulcerul cronic apare de obicei solitar, cel mai des pe mica curbură, mai rar în regiunea pilorică şi excepţional pe marea curbură. În duoden, ulcerul este adesea multiplu (aşa zisul ulcer în oglindă sau "kissing ulcer" pe faţa anterioară şi posterioară a bulbului.

Macroscopic: În 75% din cazuri mai mic decât 3 mm în diametru, rotund sau oval, bine delimitat ("ca ştanţat"). Cicatrice stelată a mucoasei gastrice cu pliurile convergente spre ulcer. Marginile ulcerului sunt dure, datorită ţesuturilor cicatriceale. Porţiunea *orală* a ulcerului este dreaptă, porţiunea *aborală* are aspect în trepte. În ulcerul evolutiv, baza prezintă necroză cenuşiu-gălbuie sau cafeniu-roşcată; în ulcerul staţionar, ţesut cicatriceal cenuşiu-albicios.

Microscopic: 1. proliferări polipoide ale mucoasei situate pe marginea ulcerului; 2. musculara mucoasei apare tracţionată spre marginea orală a ulcerului, dar se termină brusc spre marginea aborală; 3. baza ulcerului este formată din ţesut de granulaţie sau/şi ţesut cicatriceal; 4. endangeită

Scanned with OKEN Scanner

obliterantă a vaselor din zona de cicatrice şi proliferarea celulelor Schwann şi a ţesutului conjunctiv perineural asociată cu inflamaţie perineurală (nevrită şi perinevrită); 5. prezenţa unei zone cu exsudat, necroza fibrinoidă şi demarcarea leucocitară pledează pentru un ulcer activ, absenţa acestora, pentru un ulcer în faza staţionară.

Şansele de vindecare ale unui ulcer cronic sunt cu atât mai mici, cu cât ulcerul este mai întins, cu cât apare mai mult ţesut cicatriceal şi atunci când are loc o penetrare în organele vecine.

COMPLICAŢIILE BOLII ULCEROASE

Hemoragia. Sursa hemoragiilor poate fi: vasele din peretele gastrointestinal lezat; capilarele ţesutului de granulaţie de la baza ulcerului; penetrarea ulcerului în vasele din vecinătatea ulcerului (artera gastrică stângă sau artera splenică în ulcerul gastric; artera gastroduodenală, pancreaticoduodenală superioară sau gastroepiploica dreaptă în ulcerul duodenal). În circa 25% din cazuri, hemoragiile au sfârşit letal, în special la bolnavii din a 5-a decadă de vârstă. Prognosticul hemoragiilor este grav în special în ulcerele gigante, aşa cum apar de exemlu în stressul acut din arsuri (ulcerul Curling) sau în ulcerul consecutiv tratamentului cu cortizon sau butazolidină.

Penetrarea. În cazurile când fundul ulcerului atinge straturile externe ale stomacului sau duodenului, apare o peritonită locală reactivă, cu aderenţe la organele din jur. Progresarea ulterioară a ulcerului determină penetrarea bazei ulcerului în parenchimul organelor aderente *(ulcer penetrant)*. Penetrarea poate avea loc, în funcţie de localizarea ulcerului, în: splină, pancreas, loja renală stângă, ficat, colecist, colon.

Perforaţia. Apare odată cu străbaterea peretelui gastric şi revărsarea conţinutului gastric în cavitatea peritoneală. Rezultă o peritonită difuză, de obicei fibrino-purulentă. Perforaţia poate avea loc în orice stadiu de evoluţie a ulcerului. Ulcerele gigante au o tendinţă mai mare la perforaţie. Uneori perforaţia poate avea loc în organe cavitare: colon transvers, pericard, pleură, colecist. Frecvenţa perforaţiei variază între 5 - 10% din cazurile de ulcer; la bărbaţi frecvenţa este de 5 ori mai mare decât la femei.

Stenoza. Apare la 10% din ulcerele cronice, în special la bărbaţi. În stenoza regiunii *prepilorice* şi *pilorice* se constată: hipertrofia musculaturii gastrice, dilataţia stomacului şi uneori, aşa-zisele "ulcere secundare" situate la cardia şi în 1/3 distală a esofagului. Consecinţe clinice: vărsături, alcaloză, tetanie, hipocloremie.

Cicatricile situate pe mica curbură, la 10 - 15 cm prepiloric, deformează stomacul care ia un aspect în "ceas de nisip".

Cicatricile la nivelul bulbului duodenal au următoarele consecinţe: stenoză duodenală, dilatarea stomacului şi apariţia diverticulelor de pulsiune în peretele bulbului (aşa-zisele "nişte Haudek").

Malignizarea: este discutabilă în ulcerul gastric. Ulcerul duodenal nu se malignizează niciodată.

Patogenie

Un rol important îl are infecţia cu Campylobacter, la peste 90% la bolnavii cu ulcer duodenal şi la 70% din bolnavii cu ulcer gastric.

Scanned with OKEN Scanner

Prezenţa sucului gastric este esenţială. Ulcerul nu apare la indivizii cu anaclorhidrie. Indivizii din grupul sanguin 0 dezvoltă cu 30% mai multe ulcere decât indivizii aparţinând altor grupe. Circa 50% din bolnavii cu ulcer duodenal secretă mari cantităţi de pepsinogen I, trăsătură moştenită ca un caracter dominant autosomal.

Printre factorii favorizanţi menţionăm: pancreatita cronică, ciroza hepatică, hiperparatiroidismul, insuficienţa renală, fumatul.

5. LEZIUNI TUMORALE ŞI TUMORAL-ASEMĂNĂTOARE "POLIPII GASTRICI"

"Polipul" reprezintă o noţiune clinică având un substrat morfopatologic variat. "Polipii" cuprind deci aspecte tumorale şi netumorale.

Clasificarea polipilor gastrici

a) **Hiperplazia focală a criptelor.** Este vorba de modificări hiperplazice, ale criptelor care iau un aspect alungit şi şerpuit. Sunt produse de modificările inflamatorii, erozive sau ulceroase ale mucoasei gastrice. Nu este o precanceroză.

b) **Polipul hiperplazic.** Este tipic pentru stomac. Leziunea se caracterizează prin hiperplazia şi dilatarea chistică a criptelor gastrice. Nu este o precanceroză dar cancerul gastric apare mai frecvent în stomacul cu polipi hiperplazici.

c) **Adenomul mucoasei gastrice.** Este o tumoră benignă cu risc de malignizare. are ca punct de plecare celulele indiferente ale coletului glandular. Apare ca structuri tubulare, viloase sau tubuloviloase.

Sub denumirea de "polipi" sunt cuprinse şi următoarele aspecte anatomopatologice: 1. Glande gastrice dilatate chistic, aparţinând mucoasei corpului gastric; 2. Adenoame cu punct de plecare în glandele din antru, pilor sau cardia; 3. Heterotopii (ţesut pancreatic); 4. Hamartoame (Polipul Peutz-Jeghers); 5. Modificări inflamatorii (Polipul eozinofil); 6. Zone de proliferare cu metaplazie intestinală; 7. Proliferări celulare atipice în zona coletului glandular ("leziuni limită" care pot evolua spre carcinom); 8. Carcinoame propriu-zise. Rezultă că orice "polip" trebuie îndepărtat endoscopic şi investigat microscopic.

TUMORI BENIGNE MEZENCHIMALE

Leiomiomul. Are sediul de elecţie în următoarele regiuni gastrice: cardia, corp, fund. Predomină la sexul feminin (3:1).

Fibromul. Tumoră rară, de mărime variabilă, de la un bob de mazăre la un cap de copil. La secţiune: dur, alb-cenuşiu, fasciculat.

Lipomul: Tumoră rară. La secţiune cenuşiu-gălbui, aspect lobat, încapsulat. În general nu este un neoplasm adevărat, ci un hamartom.

Angiomul. Hemo sau limfangiom. Foarte rar.

TUMORI MALIGNE

Carcinomul gastric: unul dintre cele mai frecvente carcinoame. Cea mai frecventă cauză de mortalitate prin cancer în Japonia şi Chile. Rareori sub 30

Scanned with OKEN Scanner

de ani. Maximum de frecvenţă între 40 - 70 de ani. Uşoară predominanţă la sexul masculin.

Localizare:

Regiunea pilorică (inclusiv canalul piloric, antrul şi mica curbură)	82 - 86%
Fundul stomacului, peretele anterior şi posterior, marea curbură (numai în anemia pernicioasă este mai frecvent cancerul fundului gastric)	10%

Sunt posibile carcinoame primare multiple.

Tipuri macroscopice

1. *Carcinomul precoce* ("early cancer"). Stadiu precoce, cu prognostic bun (peste 90% vindecări după 5 ani de la operaţie). se caracterizează prin infiltrare tumorală limitată la mucoasă *(stadiul mucos)* sau, cel mult, la submucoasă *(stadiul submucos)* independent de extensia în suprafaţă sau de metastazele ganglionare. În funcţie de aspectul macroscopic, găsim următoarele tipuri: preoeminent-polipos, cu extensie în suprafaţă, ulcerativ, mixt.

2. *Carcinomul polipos*: proeminent, conopidiform sau vilos. Prezintă adesea o bază largă, mai rar este pediculat. La suprafaţă apar adesea eroziuni, sau - în tumorile mari - ulceraţii.

3. *Carcinomul ulcerat:* ulceraţie mai mult sau mai puţin profundă cu margini neregulate, subminate de creşterea tumorală şi fundul necrotic. Provine probabil din tumori extinse în suprafaţă şi mai puţin în tumorile polipoase.

4. *Carcinom infiltrativ difuz*: infiltrare tumorală difuză în suprafaţă cu penetrare în peretele gastric. Are sediul predominant în canalul piloric, dar cuprinde adesea stomacul în întregime. Peretele gastric mult îngroşat (până la 2 - 3 cm). Pliurile gastrice şterse sau aglomerate şi nedeplasabile. De obicei, ulceraţiile lipsesc sau apar târziu (ulceraţii multiple, mici de maximum 5 - 10 mm diametru). Pe suprafaţa de secţiune a stomacului, structură caracteristică: mucoasa şi submucoasa formează o placă neoplazică infiltrantă, dură, cenuşiu-albicioasă (în special în carcinomul schiros). De aici pornesc infiltrate tumorale trabeculare paralele situate între fasciculele hipertrofiate ale musculaturii gastrice, până la nivelul subseroasei care este de asemenea infiltrată tumoral. Stomacul este adesea retractat (în special în carcinomul schiros), cu stenozarea lumenului. Adesea se observă invazia precoce a seroasei (localizări tumorale cenuşiu-albicioase aplatizate, cu tendinţă de confluare). În localizarea cancerului în regiunea pilorică apare stenoza acestui segment gastric cu dilatarea în formă de balon a restului stomacului (stomac în formă de ploscă); în localizarea neoplazică la mijlocul micii curburi apare "stomacul în ceas de nisip"; în extinderea neoplazică la tot stomacul găsim o retracţie gastrică marcată cu diminuarea stomacului ("stomac retractat", stomac mic rigid).

Clasificarea histologică a carcinomului gastric (după OMS)

1. Adenocarcinom
   - papilar
   - tubular

- mucinos
- cu celule în inel cu pecete
2. Carcinom adenoscuamos
3. Carcinom pavimentos
4. Carcinom nediferenţiat
5. Tumori neclasificabile.

Adenocarcinoamele formează structuri glandulare tumorale prezentând grade variabile de diferenţiere celulară: adenocarcinoame bine diferenţiate, mediu diferenţiate şi slab diferenţiate. Uneori pot apare aspecte papilare (adenocarcinom papilar). În adenocarcinomul mucinos, glandele tumorale sunt pline cu mucus. În adenocarcinomul cu "celule în inel cu pecete:, celulele tumorale sun pline cu mucus, nucleul fiind împins în periferie. Carcinomul adenoscuamos şi carcinomul pavimentos reprezintă forme mai rare. Pentru prognostic are mai puţină importanţă tipul histologic al tumorii, ci mai ales forma de creştere tumorală. Carcinoamele cu creştere polipoasă expansivă intragastrică au un prognostic mai bun decât carcinoamele cu creştere infiltrativă în peretele gastric.

Diseminarea cancerului gastric

Se poate face prin mai multe căi:

Intramural prin continuitate sau de-a lungul vaselor limfatice: depăşirea pilorului şi a cardiei cu penetrarea în duoden şi esofag şi în alte organe învecinate (pancreas, ficat, etc).

Limfogen: metastaze în ganglionii regionali (de pe marea şi mica curbură, de la hilul ficatului, paraaortici şi mediastinali). Adenopatia supraclaviculară stângă (ganglionul Virschow-Troisier) apare numai la 3% din bolnavi.

Hemoatogen: pe calea arterei hepatice apar metastaze hepatice; odată cu depăşirea filtrului hepatic apar metastazele pulmonare. Rareori este depăşit filtrul pulmonar, apărând alte metastaze la distanţă, de ex. în oase.

Peritoneal: după străbaterea seroasei gastrice, apar metastaze peritoneale sub formă de noduli izolaţi sau difuze. De obicei, metastazele peritoneale se asociază cu peritonita hemoragică. *Metastaze Schnitzler* în fundul de sac Douglas (eventual cu stenoze rectale, în special în carcinomul gastric schiros; metastaze *Kruckenberg* în ovare, metastaze prin implantare în cicatricile de laparatomie, metastaze ombilicale.

Grupe cu risc crescut de cancer gastric

a) **factorii predispozanţi:**

1. Predispoziţie familială

2. Grupa de sânge A: în grupa de sânge A, procentul de carcinoame gastrice este crescut, evoluţia este mai gravă şi supravieţuirea mai scurtă decât la alte grupe sanguine.

3. Factori de mediu, factori alimentari: nivel socio-economic scăzut, consumul excesiv de carne şi peşte afumat, alimente intens condimentate, fumatul, alcoolismul.

4. Acanthosis nigricans: forma adultă este asociată cu un procent crescut de carcinoame ale organelor interne (dintre care 50% carcinoame gastrice).

Scanned with OKEN Scanner

b) **Situaţii particulare asociate cu risc crescut de cancer gastric**

1. Gastrită cronică cu aclorhidrie, în special cu metaplazie intestinală sau cu dediferenţierea epiteliului.

2. Anemia pernicioasă (cel mai des combinată cu gastrită cronică atrofică şi aclorhidrie)

3. Adenoamele gastrice

4. Ulcerul gastric: foarte incert. Mai probabil este vorba de cancere precoce exulcerate.

5. Apariţia cancerului în *stomacul operat:* carcinoame în restul stomacului în special în zona fundică şi cardia; mai rar, carcinom al gurii de anastomoză. În special, în rezecţiile pentru ulcer gastric apare un risc crescut pentru cancerul gastric.

6. Boala Ménétrier (vezi mai sus)

7. Heterotopii: insule de epiteliu pavimentos sau insule de ţesut pancreatic.

Prognosticul carcinomului gastric:

În medie supravieţuirea este de 6 - 13 luni. Procentajul de vindecări după 5 ani este în funcţie de mărimea şi extensia tumorii.

În carcinomul precoce, procentul de vindecare după 5 ani este de 93 - 99% în tipul mucos şi de 88 - 93% în timpul submucos. În cancerul avansat procesul este de numai 10 - 14%.

TUMORILE MALIGNE MEZENCHIMALE

În special *limfoame maligne.* Rareori se pot găsi: leiomio-, lipo-, fibro-, angio- şi neurosarcoame.

Prognosticul limfomului, în special când este localizat exclusiv la stomac, este mai bun decât al carcinomului.

PSEUDOLIMFOMUL:

Hiperplazia pseudotumorală a ţesutului limfatic situată în zona antrului.

TUMORI METASTATICE:

Cel mai des prin extensia la stomac a unor tumori din vecinătate. Metastazel e discontinui sunt rare.

E. INTESTINUL

I. MALFORMAŢII ŞI MODIFICĂRI DE LUMEN

1. PERSISTENŢA INTRAABDOMINALĂ TOTALĂ SAU PARŢIALĂ A CANALULUI OMFALOENTERIC.

Canalul omfaloenteric conectează, în primele etape de viaţă intrauterină sacul vitelin cu intestinul primitiv, se obstruează în a 7-a săptămână de viaţă intrauterină şi ulterior dispare complet. În cazul persistenţei fragmentelor intraabdominale sunt posibile următoarele aspecte:

Scanned with OKEN Scanner

1) Fistula ombilicală: comunicare deschisă între ileon şi ombilic.
2) Enterochiste (enterochistom, chistul sacului vitelin): persistenţa porţiunii mijlocii a canalului omfaloenteric cu formarea unui chist tapetat de epiteliu gastric sau intestinal.
3) Diverticulul Meckel: persistenţa unei porţiuni a canalului omfaloenteric din apropierea ileonului (vezi capitolul Ectazii ale lumenului intestinal).
4) Ligamentul terminal: brida rezultată din canalul omfaloenteric obliterat se poate extinde de la ileon la ombilic. Poate fi cauza unui ileus prin strangulare.

2. **STENOZA ŞI ATREZIA INTESTINALĂ CONGENITALĂ**

Către sfârşitul celei de-a 2-a luni de viaţă fetală apare o proliferare epitelială dirijată către lumen ("atrezie fiziologică") situată în diferite regiuni ale intestinului primitiv (în special în ileon, mai rar în duoden şi jejun, excepţional în cec şi în regiunea ileocecală). Această atrezie fiziologică dispare complet în lunile 3 şi 4 de viaţă intrauterină.

ÎN CAZUL PERSISTENŢEI ATREZIEI FIZIOLOGICE

1) Stenoza lumenului: persistenţa unei membrane epiteliale incomplete la diverse nivele ale intestinului.
2) Atrezia totală: obstrucţia lumenului intestinal prin absenţa retrocedării atreziei fiziologice.
3) Segmentarea tubului intestinal: dispariţia continuităţii tubului intestinal la nivelul sediilor atreziei fiziologice şi transformarea tubului intestinal în segmente închise, complet separate sau unite prin porţiuni solide, nepermeabile.

ATREZIA INTESTINULUI TERMINAL ŞI A ZONEI ANALE

1. Atrezia anală: absenţa orificiului anal; rectul se termină în fund de sac orb la nivelul tegumentelor.
2. Atrezia rectală: există orificiul anal dar lipseşte legătura între rect, care se termină orb, şi orificiul anal.
3. Atrezia anusului şi rectului: absenţa orificiului anal; rectul se termină în fund de sac orb. În cazul persistenţei cloacei apar *fistule interne* (comunicări anormale între rectul terminat în fund de sac şi tractul urogenital) sau *fistule externe* (comunicări între rect şi suprafaţa corpului (prin perineu, scrot, rafeul penian).

DILATĂRI ALE LUMENULUI INTESTINAL

DIVERTICULE:

Dilataţii limitate ale peretelui intestinal. Pot apare în orice segment al intestinului, în afară de rect. Diverticule multiple = diverticuloză.

1. **Diverticulul congenital:** aproape exclusiv diverticule adevărate: peretele diverticulului posedă toate straturile peretelui intestinal (de ex. diverticulul Meckel).

2. **Diverticule dobândite:** de obicei diverticule false: peretele diverticulului este lipsit de musculară. Localizare în zonele peretelui intestinal unde

Scanned with OKEN Scanner

pătrund vasele mezenterului. În aceste locuri de rezistenţă scăzută (în special în constipaţia cronică datorită creşterii presiunii intestinale) prolabează mucoasa, musculatura mucoasei şi submucoasa, prin musculatura proprie, în subseroasă, ducând la o proeminenţă în formă de pungă a peretelui intestinal.

COMPLICAŢIILE DIVERTICULULUI: Diverticulita şi peridiverticulita. În special în diverticulele false apar retenţii de fecale. Datorită exacerbării florei intestinale din interiorul diverticulului şi a prezenţei coproliţilor se dezvoltă o diverticulită care se poate extinde dând o peridiverticulită şi abcese parasintestinale. Rareori poate apare perforaţia fie în cavitate peritoneală, fie în organele de vecinătate (ansele ileale, colecist sau vezică urinară).

MEGACOLONUL

Reprezintă o dilatare difuză a colonului.

Patogenic sunt posibile două variante:

1. **Megacolonul congenital aganglionar (boala Hirschsprung)**

Megacolonul aganglionar se manifestă clinic încă din primele zile (sau săptămâni) de viaţă, prin: constipaţie, scădere în greutate şi balonarea abdomenului. Predomină la sexul masculin; uneori are caracter familial. Se poate asocia cu alte malformaţii (ectazia vezicii urinare şi megaureter).

PATOGENIE. Agenezia ganglionilor nervoşi parasimpatici din plexul mienteric Auerbach şi submucos Meissner din rect şi de la limita între sigmoid şi rect. Sunt păstrate fibrele nervoase amielinice - adesea hipertrofiate şi dezordonate - din peretele intestinal. Porţiunea de intestin aganglionară este lipsită de peristaltism şi deci nu poate transporta conţinutul intestinal. Porţiunea respectivă din colon este foarte dilatată, cu peretele îngroşat şi conţine o cantitate abundentă de fecale de consistenţă crescută (Megacolon). Mucoasa megacolonului este inflamată şi ulcerată.

Terapia de elecţie constă în rezecţia fragmentului de colon aganglionar.

2. **Megacolonul dobândit**

Dispariţia secundară a ganglionilor nervoşi din peretele colonului prin infecţia cu Trypanosoma Cruzi (Boala Chagas). Rareori, la vârstă înaintată, degenerescenţa ganglionilor nervoşi din plexul mienteric, fără o cauză precisă. Clinic: constipaţie şi dilatarea lumenului intestinal.

II. SINDROMUL DE MALABSORBŢIE

Perturbare a transportului de metaboliţi din lumenul intestinal spre circuitul sanguin şi limfatic (Malabsorbţie). Rezultă numeroase deficienţe care se traduc prin tulburări clinice variate.

1. **SPRUE**

a) **Celiachia sugarului şi a copilului mic (Enteropatia indusă de gluten):** Hipersensibilitatea probabil genetică faţă de gliadină (componentă a proteinei din germenul de grâu - gluten).

Morfologic: vilozităţile intestinale sunt aplatizate şi îngroşate, în special în jejun. Clinic: sindrom caracterizat prin deficienţe multiple cu slăbire marcată,

Scanned with OKEN Scanner

scaune cu conţinut bogat în grăsime (steatoree), întârziere în creştere, exsicoză şi tulburări trofice (piele cenuşiu-murdară, păr uscat şi rar, unghii casante).

b) **Celiachia adultului (steatoree idiopatică, sprue nostra).** Varianta la adult a celiachiei sugarului. Clinic: steatoree, scădere în greutate, exsicoză, anemie megalocitară de tip pernicios, osteoporoză, osteomalacie şi stomatită aftoasă.

Morfologic: atrofie marcată (până la dispariţie) a vilozităţilor intestinale, în special în jejun, mai puţin avansată în ileon. Scăderea activităţii enzimatice a epiteliului intestinului subţire (absenţa peptidazei). Lamina propria şi mucoasa intestinală cu un bogat infiltrat limfoplasmocitar.

c) **Sprue tropicală.** Apare în anumite regiuni geografice, în special în Extremul Orient şi Porto Rico. Este independentă de gluten. În stadiile precoce, edem şi infiltrat inflamator în stroma vilozităţilor intestinale. Mai târziu, atrofie parţială a vilozităţilor. Leziunile sunt la fel de grave în jejun şi în ileon.

2. **BOALA WHIPPLE (LIPODISTROFIA INTESTINALĂ)**

Clinic: sindrom de malabsorbţie întâlnit în special la bărbaţi în jur de 50 de ani. Lipidele sunt resorbite în cantitate foarte redusă, colesterolul sanguin scade la 50 mg%. Apar: scaune grase (steatoree), caşexie, arterită cronică, pericardită fibrinoasă. Diagnosticul se stabileşte prin biopsie intestinală.

Macroscopic: zone gălbui pe mucoasa intestinală, dilatarea vaselor limfatice. Ganglionii limfatici mezenterici sunt măriţi, duri, gălbui-albicioşi. Seroasa intestinală în general îngroşată. Ansele intestinale pot fi aglutinate.

Microscopic: vilozităţile intestinale îngroşate prin plaje de macrofage vacuolizate, cu conţinut bogat în glicoproteine (deci apar PAS-pozitive). Modificările granulomatoase cu macrofage şi celule gigante de corp străin în ganglionii limfatici (Reacţie la depunerea de substanţe grase în ganglionii limfatici).

Electronooptic: formaţiuni bacterioide în formă de seceră situate în celulele epiteliului intestinal şi în macrofage. La unii bolnavi se constată şi deficienţe imunologice.

3. **BOALA CROHN** (a se vedea capitolul respectiv)

4. **TBC INTESTINALĂ** (a se vedea capitolul respectiv)

5. **SCLERODERMIA**

Indurarea peretelui intestinului subţire cu tulburări de motilitate şi resorbţie, urmate de staza conţinutului intestinal şi proliferarea florei bacteriene. Consecinţă: steatoree.

6. **AMILOIDAZA VASELOR DIN VILOZITĂŢI CU PERTURBĂRI DE RESORBŢIE**

7. **ENTEROPATIA LIMFANGIECTATICĂ**

Ectazie marcată a vaselor limfatice din submucoasă cu steatoree, hipoproteinemie prin pierdere de proteine prin limfatice, rahitism sau tetanie şi hipocolesterolemie datorită pierderilor de vitamină D.

8. **ENTEROPATII POST OPERATORII**

a) Rezecţia gastrică totală sau rezecţie tip Billroth II: datorită trecerii rapide prin intestinul superior apare un amestec insuficient al alimentelor cu

Scanned with OKEN Scanner

enzimele digestive, concomitent cu o scădere a secreţiei pancreatice. Consecinţă: steatoree.

b) Rezecţia de intestin subţire: în cele două segmente ale intestinului subţire, de malabsorbţie variază paralel cu extinderea rezecţiei intestinale. În extirparea ileonului: tulburări în resorbţia vitaminei B_{12}; în rezecţia ileonului şi a jejunului proximal: steatoree; extirparea totală a ileonului şi subtotală a jejunului: dispariţia completă a resorbţiei intestinale; extirparea exclusivă a jejunului nu determină sindromul de malabsorbţie.

c) Diminuarea secreţiei de bilă şi a secreţiei pancreatice: producţia diminuată de bilă (după hepatectomie parţială în ciroză, hepatită, obstrucţia căilor biliare) precum şi rezecţia parţială sau totală de pancreas respectiv fibroza pancreatică sau pancreatita, duc la tulburări în digestia grăsimilor şi steatoree.

9. TULBURĂRI DE RESORBŢIE GENETICE

a) Boala Hartnup: blocaj cu transmisie recesivă în metabolismul triptofanului cu perturbări în sinteza acidului nicotinic. Clinic: hipersensibilitatea pielii la lumină, hiperpigmentare, hiperaminoacidurie şi, uneori, ataxie cerebeloasă.

b) Diaree la copil prin absenţa congenitală a dizaharidazei (galactază, lactază sau invertază).

c) Perturbarea transportului vitaminei B_{12}.

III. TULBURĂRI CIRCULATORII ALE PERETELUI INTESTINAL

HIPEREMIA ACTIVĂ, ARTERIALĂ, INFLAMATORIE

În orice enterită sau enterocolită găsim: edem, infiltrat inflamator în mucoasă şi submucoasă, precum şi hiperemia arteriolelor şi capilarelor în special în jurul foliculilor limfoizi şi la nivelul pliurilor mucoasei.

HIPEREMIA PASIVĂ, VENOASĂ

Peretele intestinal intens edematiat, venele seroasei pline cu sânge, relieful mucoasei îngroşat, mucoase violacee cu hemoragii peteşiale. În staza prelungită, hiperplazia fibrelor conjunctive în special în submucoasă şi subseroasă şi aspect cafeniu murdar al mucoasei prin pigment hemosiderinic.

PATOGENIE: insuficienţă cardiacă dreaptă, hipertensiune portală în boli cronice hepatice, tromboza venei porte în ciroza hepatică, pileflebită septică în toate procesele intestinale supurative, gangrenoase şi ulceroase.

OCLUZIA VASELOR MEZENTERICE

Ocluzia arterială sau venoasă duce la modificări macroscopice asemănătoare în intestin şi mezenter şi la consecinţe similare. După circa 18 ore de la ocluzia vasculară, ansele intestinale corespunzătoare apar îngroşate, paralizate, de culoare roşie-negricioasă, edematiate, acoperite de zone hemoragice confluente. După 2 - 6 zile apar necroze ale mucoasei şi ulceraţii. Mezenterul corespunzător anselor intestinale modificate este îngroşat, edematiat, cu zone hemoragice.

Leziunea intestinală apărută ca urmare a ocluziei arteriale este denumită **infarct hemoragic;** leziunea consecutivă ocluziei venoase este denumită **infarctizare hemoragică**.

Scanned with OKEN Scanner

Consecinţe: de regulă exitus în primele 24 - 48 de ore prin şoc peritoneal. Rareori, ca urmare a necrozelor şi ulceraţiilor, abcese şi flegmoane ale peretelui intestinal cu peritonită prin permeaţie sau perforaţie.

1. **Ocluzia arterelor mezenterice.** Apare în special în teritoriul arterei mezenterice superioare.

a) Embolia arterelor mezenterice: în tromboze ale cordului stâng, endocardita lentă a valvelor mitrale sau aortice, ateromatoza şi tromboza parietală a aortei descendente.

b) Stenoză arterială: arterioscleroza arterelor mezenterice cu tromboză secundară, stenoza arterelor imediat înainte de a pătrunde în peretele intestinal prin hiperplazia intimei, trombangeită obliterantă sau panarterită nodoasă.

Consecinţe: infarct intestinal hemoragic prin reflux venos şi aflux arterial insuficient din anastomozele cu artera mezenterică inferioară, respectiv artera pancreatico-duodenală. În cazuri excepţionale, necroze parietale ischemice şi ulceraţii urmate de cicatrici stenozante.

2. **Ocluzia venelor mezenterice.** Apar în special în teritoriul venei mezenterice superioare.

1) *TROMBOZA ŞI TROMBOFLEBITA VENEI PORTE ŞI A VENELOR AFERENTE*

2) *OCLUZIA MECANICĂ A FLUXULUI VENOS MEZENTERIC*

a) *Volvulus:* apare în special la segmentele mobile (intstin subţire, sigmoid), fie prin *răsucirea* în jurul axei mezentrice (intestinul subţire), fie prin răsucirea unei axe în jurul alteia. Pensarea venelor în pediculul de torsiune duce la infarctizarea hemoragică a segmentului intestinal corespunzător şi la deces prin şoc peritoneal, respectiv, prin peritonită de permeaţie a peretelui intestinal.

b) *Invaginarea:* în special la sugari şi copii mici. Datorită peristalticii crescute, un segment intestinal oral (segmentul intususceptat) este introdus (invaginat) în segmentul aboral. Din cauza peristalticei, segmentul intestinal oral invaginat creşte antrenând tot mai mult din mezenter în segmentul intestinal aboral. Compresia venelor mezenterice de către ansa invaginată duce la infarctizare hemoragică, necroză şi ocluzia lumenului intestinal (ileus prin ocluzie).

Evoluţie: 1. vindecare posibilă prin repoziţionarea anselor datorită peristalticei, înainte de apariţia tulburărilor circulatorii. Frecvent în enterita sugarului; 2. exitus prin ileus paralitic şi şoc peritoneal; 3. exitus prin dehiscenţa peretelui intestinal; 4. exitus prin peritonită datorită ulceraţiilor stercorale în ansa invaginată.

c) *strangularea:* Compresia intestinului prin vase (ocluzie intestinală prin arterele mezenterice) sau prin aderenţe post inflamatorii sau post operatorii.

IV. INFLAMAŢIILE TRACTULUI INTESTINAL

Inflamaţiile intestinului (enterită, colită, enterocolită) pot fi produse prin cauze multiple: bacteriene, virotice, chimice, mecanice, actinice, alergice, circulatorii, etc). Gravitatea şi extinderea reacţiilor inflamatorii nu este atât etiologie cât, mai ales, de durata determinată şi gravitatea acţiunii nocive şi rezistenţa momentană a organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Enterita şi enterocolita sero-catarală

Macroscopic: mucoasa roşietică, edemaţiată, acoperită de mucus vâscos. Uneori tumefierea foliculilor limfoizi (enterita foliculară), eventual de transportare a mucusului din cripte, apar dilataţii ale criptelor prin mucusul îngroşat (enterita chistică). În formele cu evoluţie cronică, atrofia sau hipertrofia mucoasei cu formarea de polipi (enterocolită atrofică sau hipertrofică polipoasă).

ASPECTE PARTICULARE:

1. **Toxiinfecţii alimentare:** infecţii intestinale prin alimente infectate cu bacterii sau contaminate cu metale grele (zinc, cupru, antimoniu, cadmiu). Circa 75% din infecţiile intestinale sunt produse de salmonele (în spcial Salmonela Gartner, Salmonella paratyphi A şi B), 10% prin saprofiţi sau microbi de putrefacţie, 15% prin Clostridium botulinicum (Botulism).

2. **Dispepsia acută a sugarului** produsă de coli. Apare în special la sugarii suferind de infecţii cronice prin ascensionarea microbilor din colon în intestinul subţire.

Microscopic: inflamaţie acută catarală a intestinului subţire şi ileus paralitic.

Enterita purulentă

Formele abcedată şi flegmonoasă. Apar rar, ocazional în endocardita lentă la nivelul duodenului sau a jejunului superior sau ca o complicaţie a proceselor intestinale necrotic-ulcerative.

Colita şi enterocolita pseudomembranoasă şi necrotică

Se caracterizează prin: hiperemie, edem şi pseudomembrane formate din fibrină, leucocite şi detritus celular. Pseudomembranele acoperă necroze de extindere variabilă situate pe mucoasă. Prin eliminarea pseudomembranelor şi a zonelor de necroză rezultă eroziuni sau ulceraţii ale peretelui.

Patogenie: 1. eliminarea metalelor grele prin mucoasa intestinului (în special a colonului) intoxicaţii cu mercur, bismut, arsen şi plumb; 2. eliminarea ureei în uremie; 3. iradierea colonului; 4. după tratamente îndelungate cu antibiotice şi în acest ultim caz, intervine o sensibilitate specială a mucoasei şi/sau dispariţia florei intestinale normale - datorită antibioticelor - concomitent cu proliferarea microbilor patogeni ca: stafilococul, piocianicul, proteul şi enterococul.

Inflamaţii speciale ale intestinului

Colita cronică ulcerativă

Debutează în 85% din cazuri la nivelul rectului, de unde se poate extinde la tot colonul iar, în circa 30% din cazuri şi în ileonul inferior.

Prezintă **trei forme clinice:** 1. Forma recidivantă. Cea mai frecventă. Episoadele cu fenomene clinice grave alternează cu intervale asimptomatice. 2. Forma cronică primară caracterizată prin persistenţa tabloului clinic timp de săptămâni sau luni. 3. Forma supraacută.

Scanned with OKEN Scanner

Anatomie patologică: Fragmentul intestinal lezat este contractat şi rigid. Leziunile maxime se găsesc în mucoasă care prezintă: edem, hiperemie, mici pete hemoragice. La nivelul hemoragiilor mucoasei apar microabcese în criptele Lieberkühn, care se măresc treptat, pătrund în submucoasă şi au tendinţă la confluare. Eliminarea conţinutului abceselor în lumenul intestinal determină apariţia ulceraţiilor. Ulceraţiile au o formă alungită, aspect în hartă geografică, margini subminate şi tendinţă la confluare. Între ulceraţii persistă insule de mucoasă inflamată, care poate lua aspecte polipoase (polipi inflamatori). La nivelul insulelor de mucoasă se pot observa dilataţii chistice ale glandelor precum şi zone de metaplazie epitelială. Vindecarea ulceraţiilor are loc cu formarea de cicatrici şi reepitelizarea cu epiteliu simplu cilindric, care însă poate prezenta şi aspecte atipice.

Consecinţe:

1. Megacolon prin leziuni inflamatorii ale plexurilor nervoase din peretele intestinal.
2. Flegmoane ale peretelui intestinal cu formarea de abcese paracolice şi peritonită.
3. Peritonită prin perforare şi formarea de fistule rectoanale, respectiv rectovaginale.
4. Degenerescenţa carcinomatoasă a zonelor de mucoasă atrofică. Riscul de malignizare creşte cu durata bolii.
5. Aspecte generale: eritemul nodos, piodermita gangrenoasă, artralgii, boala Bechterev, uveită şi episclerită, anemie hemolitică autoimună.

Patogenia colitei ulceroase este neclarificată. Se discută: proliferarea florei intestinale cu leziuni ale barierei mucoasei; reactivitatea cresută faţă de alergene, alimente, polen, lapte şi medicamente; corelaţii psihosomatice; mecanisme autoimune.

Febra tifoidă

Agent cauzal: Salmonella typhi şi Salmonella parathyphi A, B, C.

Anatomie patologică:

Modificările intestinale

1. Primul stadiu (prima săptămână de boală). Tumefiere marcată a foliculilor limfoizi şi a plăcilor Peyer care iau un aspect caracteristic, cu suprafaţă cerebriformă. Microscopic: proliferare nodulară (nodulul tific) cu celule reticulohistiocitare cu fagocitoza leucocitelor şi a hematiilor (celule tifice Rindfleisch).
2. Stadiul al 2-lea (a 2-a săptămână de boală): necroza foliculilor limfoizi hiperplaziaţi şi a plăcilor Peyer.
3. Stadiul al 3-lea (a 3-a săptămână de boală): apariţia ulceraţiilor prin eliminarea materialului necrotic. Ulceraţiile sunt rotunde sau ovoide, totdeauna în sensul longitudinal al intestinului, cu margini reliefate.
4. Stadiul al 4-lea (a 4-a săptămână de boală): vindecarea ulceraţiilor fără cicatrice.

Complicaţii (în special în a 3-a săptămână): Hemoragii masive, perforaţia ulceraţiilor cu peritonită, tromboza venelor sau arterelor peretelui intestinal cu gangrenă intestinală.

Scanned with OKEN Scanner

Participarea altor organe în cursul febrei tifoide:

1. Tumefierea, ramoliţia şi necrobioza (urmată de calcificare) ganglionilor limfatici ileocecali şi mezenterici. Rareori limfadenită purulentă cu peritonită purulentă.
2. Splina: splenomegalie cu necroze, abcese şi infarcte.
3. Ficat: necroze limitate şi noduli tifici, abcese pileflebitice şi colangitice.
4. Colecist şi căi biliare: inflamaţii.
5. Măduvă osoasă: necroze parcelare şi noduli tifici.
6. Oase: spondilită şi osteomielită, respectiv periostită a oaselor lungi, în cursul bolii sau ca o complicaţie tardivă.
7. Musculatura: degenerescenţă ciroasă Zencker a diafragmului şi a drepţilor abdominali cu rupturi musculare şi hemoragii.
8. Tegumente: datorită emboliilor septice în săptămâna a 2-a de boală apar mici pete roşii denumite rozeole, în special pe trunchi.
9. Sistemul cardiovascular: miocardită limfoplasmocitară şi noduli tifici sub endoteliali în artere şi vene.
10. Arborele respirator: limfadenită tifică în laringe, pericardită abcedată a cartilajului aritenoid, bronşită şi bronhopneumonie tifică.
11. Tractul urogenital: abcese miliare tifice renale, uneori pielocistită tifică, prostatită, epididimită, orhită.
12. Sistemul nervos central şi periferic: meningită şi meningoencefalită seroasă şi purulentă. Mielită şi nevrita nervilor periferici.

TUBERCULOZA INTESTINALĂ

1. **TBC primară:** infectare prin consum de lapte de la vite bolnave de TBC. Astăzi cu totul excepţională.

Anatomopatologic: ulceraţii în intestinul subţire cu cazeificarea ganglionilor limfatici regionali (complex primar TBC). Prognostic bun. Vindecarea ulceraţiilor cu formarea de cicatrici.

2. **TBC post primară:** infectare prin înghiţirea sputei bacilifere în cazul tuberculozei pulmonare deschise (TBC cavernoasă).

Sediul de predilecţie: ileocecul, dar uneori sunt lezate şi alte segmente intestinale (colon, apendice, jejun, duoden). Ganglionii limfatici mezenterici rămân nelezaţi sau prezintă modificări minime. Procesul TBC debutează în foliculii limfoizi şi plăcile Peyer cu formarea de noduli proeminenţi, de mărimea unui bob de mazăre, cazeificaţi, care se ulcerează rapid. După evacuarea cazeului apar ulceraţii de forma unui bob de linte (ulceraţii lenticulare) care prezintă la bază un ţesut de granulaţie şi noduli miliari. Ulceraţiile cresc în dimensiuni prin cazeificarea tuberculilor miliari şi prin confluare. Apar astfel ulceraţii circulare cu margini neregulate. Între ulceraţii, insulele de mucoasă restante iau aspect polipos (polipi inflamatori). Pe seroasă se constată tuberculi miliari cu dispoziţie în şiruri de mărgele şi aderenţe firboconjunctive între ansele intestinale (Forma exsudativă).

Variantă particulară: "tumoră ileocecală tuberculoasă" = ţesut de granulaţie cicatriceal cu tuberculi miliari cazeificaţie Forma productivă).

Consecinţe:

1. Stenoze intestinale:
   a) prin cicatrici retractile

b) prin pseudotumoră ileocecală tuberculoasă

2. Perforaţie cu apariţia de fistule (fistule anorectale), abcese stercorale, peritonită stercorală.

3. Melenă (rareori şi nepericuloasă).

4. TBC miliară peritoneală (peritonita TBC).

BOALA CROHN

Localizare: în 80% în ileonul terminal (ileita terminală Crohn), în 15 - 35% din cazuri apar leziuni în colon. Leziuni solitare sau multiple în restul intestinului subţire (enterită regională) inclusiv la nivelul rectului se găsesc relativ frecvent. Rareori se pot întâlni localizări în esofag, stomac sau colecist.

Vârsta de predilecţie: între 15 - 30 de ani, foarte rar după 40 de ani. Nu se constată prevalenţă de sex. Tendinţă marcată la recidivă.

Anatomie patologică: leziuni ale peretelui intestinal segmentare, net delimitate.

Faza acută: toate straturile peretelui apar îngroşate; seroasa hiperemiată cu exsudat fibrinos; mezenterul tumefiat şi edematiat; ganglionii limfatici măriţi. Mucoasa intestinală hiperemiată şi inflamată, are aspecte nodulare şi ulcerative ("aspect pavat"). Ulceraţiile mucoasei au o mărime şi adâncime variabilă, margini neregulate, sunt localizate în special la locul de inserţie al mezenterului şi sunt separate de teritorii de mucoasă intactă.

Microscopic: edem şi infiltrat inflamator cu eozinofile şi neutrofile, celule epitelioide şi plasmocite în toate straturile intestinului, în special în submucoasă şi subseroasă. Musculara este hipertrofiată, celulele nervoase şi ţesutul limfatic din submucoasă şi subseroasă sunt hiperplaziate. La baza ulceraţiilor se găseşte un ţesut granulomatos cu epitelioide şi celule gigante de tipul celulelor Langhans sau a celulelor gigante de corp străin, eventual cu incluzii asemănătoare corpilor Schaumann. Necroza lipseşte. Granuloame asemănătoare se pot găsi şi în ganglionii limfatici regionali.

Faza cronică: peretele intestinal mult îngroşat (până la 4 cm) prin fibroză marcată şi hipertrofia musculaturii. Aspect caracteristic de "furtun". stenoză accentuată a lumenului intestinal.

Consecinţe:

1. Formarea de fistule

a) Fistule interne: de exemplu între două anse ale intestinului subţire, între intestinul subţire şi gros, între intestin şi colecist sau între intestin şi vezica urinară.

b) Fistule externe: fistule la peretele abdominal, fistule rectoanale.

2. Ileus prin aderenţe (bride).

3. Recidive post operatorii în 30 - 70%.

4. Malignizarea (Boala Crohn este considerată o precanceroză neobligatorie).

Etiopatogenia bolii Crohn este neclarificată: proces autoimun? Exacerbarea şi recidivele corelate cu emoţiile psihice par să indice rolul factorilor psihosomatici.

V. TUMORILE TRACTULUI INTESTINAL

TUMORI EPITELIALE BENIGNE (ADENOAME)

Apar în oricare din segmentele intestinale, de preferinţă în colon, în special în colonul stâng (40%) şi rect (20%). de obicei tumora este unică, mai rar

Scanned with OKEN Scanner

multiplă (circa 25% din toate cazurile). Pot apare la orice vârstă, dar cresc în frecvenţă odată cu vârsta (în special în decadele 6 - 8).

În funcţie de aspectul microscopic, deosebim trei tipuri de adenoame:

1. Adenom tubular (cu structură tubulară)
2. Adenom vilos (cu structură viloasă)
3. Adenom tubulo-vilos (formă mixtă).

Adenoamele viloase sunt mult mai rare decât adenoamele tubulare. În funcţie de gradul de atipii celulare deosebim forme cu atipii uşoare, moderate şi severe. **Adenomul este o precancerozã.** O formă de trecere între adenom şi carcinom este **adenomul cu atipii focale severe** (în aceste cazuri **muscularа mucoasei este nelezată).** Odată cu străbaterea muscularei mucoasei de către grupurile celulare cu atipii severe (care sunt celule carcinomatoase) vorbim de un **carcinom invaziv dezvoltat într-un adenom.** (Metastazarea este posibilă dar foarte rară; extirparea locală în ţesut sănătos este suficientă).

După aspectul macroscopic, deosebim: **adenoame pediculate** (în special tubulare) **şi adenoame cu bază lată de implantare** (în special viloase).

Consecinţe:

1. Ulceraţii urmate de hemoragii
2. Invaginarea segmentului intestinal pe care este localizat polipul.
3. Ileus prin ocluzie.
4. Sindromul pierderii de apă şi potasiu (în adenomul vilos).
5. Malignizarea.

Adenomatoza familial-ereditară

Este o maladie cu transmisie autosomal-dominantă. În tot tractul gastrointestinal sau într-un singur segment al acestuia găsim multiple adenoame de tip tubular, situate foarte aproape unul de celălalt. Frecvenţa maximă în deceniile 2 - 3. Reprezintă o *precancerozã adevărată.*

Forme speciale: a) Sindromul **Gardner** constă în asocierea adenomatozei multiple cu exostoze craniene şi mandibulare şi cu tumori cutanate şi subcutanate. b) Sindromul **Turcot** constă în asocierea adenomatozei colice cu tumori cerebrale. c) Sindromul **Peutz-Jeghers** se trasmite autosomal dominant. Apare ca polipoză multiplă, asemănător polipilor adenomatoşi. Are caracter de hamartom. Microscopic: sunt acoperiţi de mucoasă, cu cripte adânci separate de fibre musculare care se continuă cu muscularis mucosae. Nu au caracter de malignitate. Se asociază cu pigmentări periorale, prin depunere de melanină. d) Sindromul **Cronkhite-Cahoda**: polipoză multiplă asociată cu pigmentarea pielii, alopecie, atrofia unghiilor, diaree şi tulburări electrolitice.

TUMORI MALIGNE EPITELIALE

Carcinoamele intestinului subţire

Sunt foarte rare. Pot apare în orice zonă a intestinului subţire. Macroscopic: forme circulare, ulcerate şi stenozante. Cu totul izolat, aspecte conopidiforme. Metastaze limfoganglionare precoce. Microscopic: adenocarcinoame cu grade diferite de diferenţiere, rareori carcinoame mucipare. Prognostic grav datorită metastazării precoce.

Scanned with OKEN Scanner

Carcinoamele colonului

În unele ţări (Statele Unite, Anglia) reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă a tractului gastro-intestinal. Circa 98% din toate tumorile maligne ale colonului sunt carcinoame. Vârsta de predilecţie 50 - 80 de ani (75% din cazuri). La bolnavii mai tineri (în special sub 40 de ani) se observă o creştere rapidă, metastaze precoce şi prognostic grav.

Localizarea cancerului colon

Rect	40%
Sigmoid	20%
Colon descendent	20%
Colon transvers, Colon ascendent, Cec	20%

Etiologie neclară: carcinogeni alimentari (?); factori ereditari (de exemplu polipoza familială a colonului).

Afecţiuni cu risc crescut de malignizare: a) Adenomul şi adenomatoza; b) Colita cronică ulceroasă; c) Boala Crohn.

Forme macroscopice ale cancerului de colon:

1. *Carcinomul exofitic, polipos, conopidiform:* tumora mare, moale, proeminentă în lumen, cu sediul predominant în cec şi colonul ascendent. Prezintă frecvent necroză superficială, hemoragii, penetrarea peretelui intestinal şi a mezenterului. este rareori stenozant.

2. *Carcinomul stenozant:* debutează ca o placă neoplazică, apoi cuprinde circular peretele intestinal (cam în 1 - 2 ani) determinând retracţii şi stenoze până la obstrucţie aproape totală. Infiltrare relativ lentă în pereţii intestinului, mai târziu se ulcerează. Sediul mai frecvent în colonul descendent, sigmoid, limita sigmoid-rect.

3. *Cancerul ulcerat:* tumoră cu ulceraţie centrală şi margini proeminente, de câţiva cm diametru. Infiltrează tot peretele intestinal şi ţesutul fibro-grăsos din jur. Frecvent în rect dar poate apare în tot colonul.

4. *Carcinomul difuz infiltrant:* apare mai rar, prezintă malignitate ridicată, mai des întâlnită la tineri.

Unele carcinoame prezintă la secţionare un aspect sticlos-transparent, gelatiniform (microscopic, carcinom mucipar).

În circa 4% din cazuri pot apare carcinoame duble sau multiple sau un al doilea cancer după ce a fost operat primul cancer (la interval de mai mulţi ani). În unele cazuri pot apare cancere multiple cu localizări diferite în intestinul gros, la intervale variabile.

Tipuri microscopice ale cancerului de colon

1. *Adenocarcinomul* (95%): de obicei bine diferenţiat, mai rar slab diferenţiat: tubular, papilar, mai rareori solid. Circa 10% din adenocarcinoame sunt mucosecretante (zone mari, pline cu mucus care infiltrează peretele intestinal şi rare grupe celulare neoplazice situate în interiorul maselor de mucus).

2. *Carcinomul cu "celule în inel cu pecete":* celule cu citoplasma conţinând mucus şi nucleul împins la periferie.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Carcinomul nediferenţiat anaplazic* (5%): aspectul cilindric al celulelor dispare, stroma de extindere variabilă. Se pot întâlni şi zone solide cu celule în inel cu pecete.

4. Forme rare: *carcinomul adenoscuamos, carcinomul epidermoid (cu sau fără cheratinizare)*. În regiunea anală predomină carcinoamele epidermoide.

Prognosticul carcinomului de colon în funcţie de gradul de diferenţiere histologică:

Gradul de diferenţiere histologică	Frecvenţa	Metastaze ganglionare	Supravieţuirea după 5 ani de la operaţie
scăzut	20%	80%	30%
mediu	60%	50%	60%
înalt	20%	25%	80%

Carcinoamele cu celule în inel cu pecete prezintă o malignitate ridicată. speranţa de viaţă este în general de 2 ani.

Prognosticul cancerului de colon în raport cu stadiul clinic (duă Dukes)

Stadiul clinic (după Dukes)	Frecvenţa	Supravieţuirea la 5 ani după operaţie
A. Limitat la peretele intestinal Absenţa metastazelor ganglionare	15%	97,7%
B. Invazie în ţesutul din jur. Absenţa metastazelor ganglionare.	35%	77,6%
C. Prezenţa metastazelor ganglionare	50%	32%

Cancerul de colon, deşi creşte destul de lent, are un prognostic nefavorabil deoarece este diagnosticat relativ târziu. Simptomele precoce sunt adesea greşit interpretate.

Extinderea şi metastazele:

1. Extinderea directă în ţesutul gras şi fibroconjunctiv din mezenter; în peritoneu cu însămânţare peritoneală (Carcinomatoză peritoneală în special în formele nediferenţiate).

2. Limfogenă: în ganglionii regionali, mai târziu în ganglionii paraaortici şi celiaci; în carcinoamele bine diferenţiate metastazele apar relativ târziu; în blocajul ganglionilor prin metastaze poate apare o diseminare neoplazică limfogenă retrogradă (în ganglionii inghinali şi ovare).

În cancerul rectal metastazele apar în ganglionii perirectali şi iliaci.

3. Hematogenă: ficat, mai târziu plămân şi oase. Metastazele ovariene poartă denumirea de tumori Krukenberg şi uneori pot simula o tumoră ovariană primitivă.

Scanned with OKEN Scanner

Complicaţiile cancerului de colon:

1. Stenoza sau ocluzia lumenului intestinal = ileus.

Dilatarea segmentului de colon situat deasupra segmentului stenozat, eventual cu perforaţie şi peritonită stercorală; formarea de coproliţi cu ulceraţii de decubit consecutive şi peritonită prin permeaţie sau perforaţie.

2. Hemoragii şi anemie hipocromă.

3. Formarea de fistule.

ANTIGENUL CARCINOEMBRIONAR

La multe carcinoame de colon poate fi evidenţiat antigenul carcinoembrionar (în ţesutul tumoral şi în sânge) cu mare valoare diagnostică dar nu strict specifică.

Carcinoidele tractului gastrointestinal (Apudome)

Au punctul de plecare în aşa-zisele "celule galbene" sau "celule clare" sau celule APUD (Amine-Precusors-Uptake and Decarboxylation) răspândite în epiteliul de suprafaţă şi epiteliul glandular în special în criptele Lieberkühn. Conţin în proţiunea de citoplasmă de la polul bazal numeroase granulaţii fine colorabile în galben după fixare în formol şi bicromat de K şi în brun cu nitrat de argint (din această cauză poartă denumirea de celule cromafine, respectiv celule argentafine). Formează împreună cu celulele "galbene" (sau argentafine) din pancreas, mucoasa traheobronşică şi căile biliare aşa-zisul *sistem celular enterocromafin.*

Funcţia celulelor argentafine: produc serotonină (5-hidroxitriptamină). Descompunerea serotoninei are loc în mod normal în ficat, plămân şi muşchi. Metabolitul serotoninei, acidul 5-hidroxi-indol acetic, se elimină prin urină.

Macroscopic: Carcinoidele sunt tumori solitare sau multiple, dure, de culoare gălbuie sau gălbui-albicioasă (datorită bogatului conţinut lipoidic al celulelor galbene enterocromafine) care pornesc de la mucoasă şi se extind înspre peretele intestinal.

Macroscopic se descriu două tipuri: a) Cuiburi celulare solide formate din celule cubice sau poligonale cu nuclei hipercromi. Celulele din straturile tumorale externe posedă granulaţii argentafine. b) Cordoane celulare anastomozate cu aranjamente în rozetă.

CARCINOIDELE CU DIAMETRUL SUB 1 cm deşi infiltrează toate straturile intestinului şi ţesutul gras subseros, sunt *tumori semimaligne.* Rămân localizate la locul apariţiei şi nu dau metastaze. Funcţional: formează serotonină, kinine, prostaglandină şi histamină, dar de regulă, sunt mute din punct de vedere clinic. De obicei reprezintă o descoperire întâmplătoare la operaţie sau la necropsie.

CARCINOIDELE CU DIAMETRUL DE 2 - 3 cm sunt maligne. Dau metastaze limfogene în ganglionii mezenterici regionali şi hematogene în ficat, plămân şi rareori în oase.

Din punct de vedere clinic sunt hormonal active dând *sindromul carcinoid:* roşeaţă tranzitorie (de la câteva minute la zile) pe faţă şi gât, diaree apoasă (hipermotilitatea intestinului subţire), tahicardie, hipotensiune, bronhospasm, fibroza endocardului din atriul şi ventricolul drept, fibroza valvelor pulmonarei şi ale tricuspidei cu stenoză şi insuficienţă.

Scanned with OKEN Scanner

Localizare:

a) Apendice (60% din toate cazurile).

b) Ileonul terminal: în 25% din cazuri aspect multiplu (tumori gălbui, acoperite de mucoasa intactă). Majoritatea sunt maligne; metastaze hematogene şi limfogene. Sindromul carcinoid este prezent. Poate apare invaginaţia intestinului subţire în intestinul gros.

c) localizări rare: duoden (Papila Vater), jejun, stomac şi rect.

Tumorile benigne mezenchimale ale intestinului subţire şi colonului.

Lipomul: se dezvoltă în submucoasă. De aspect pediculat, polipoid sau cu o bază largă. Poate proemina în lumen, uneori determină invaginaţie. Nu se malignizează.

Leiomiomul: cu punct de plecare în musculara mucoasei sau musculatura proprie. Atunci când proemină în lumen poate da ulceraţii şi hemoragii. Uneori se poate maligniza = leiomiosarcom (polimorfie celulară, mitoze numeroase tipice şi atipice).

Tumorile maligne mezenchimale

Limfoamele maligne

Apar izolate sau multiple în cadrul unor limfoame generalizate, sistemice, în special în ileonul inferior sau în regiunea ileocecală. Se caracterizează prin formaţiuni tumorale bine delimitate cenuşiu-albicioase, cu aspectul cărnii de peşte care infiltrează toate straturile peretelui intestinal. Se ulcerează şi invadează frecvent ganglionii regionali. Prognosticul este relativ bun în cazul limfoamelor limitate la intestin.

Melanoblastom

F. APENDICELE

APENDICITA

Apare în special la copii şi tineri, dar şi la vârstnici. Apare de obicei (în special în forma gangrenoasă) ca urmare a unei stenoze primare a lumenului apendicular prin coproliţi, corpi străini, cicatrici sau aderenţe. Distal de stenoză se găseşte o dilatare a lumenului cu staza secreţiei; extinderea şi subţierea peretelui apendicular. Aceste leziuni determină tulburări circulatorii locale care reprezintă un loc de rezistenţă minoră favorizând o *infecţie enterogenă.* Rareori, infecţie hematogenă. Uneori apendicele poate fi lezat şi în cadrul unor infecţii virotice precum: gripă, oreion, varicelă.

Apendicita acută debutează într-o zonă delimitată, distal de stenoza lumenului cu necroza epiteliului de suprafaţă. După eliminarea zonei de necroză apare o eroziune a mucoasei care se umple treptat cu fibrină şi leucocite. Ia naştere astfel *afectul primar apendicular* (Aschoff). Odată cu eliminarea leucocitelor şi a depozitului de fibrină devine posibilă vindecarea cu restitutio ad integrum.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul când inflamaţia progresează, apare în interval de câteva ore o infiltrare purulentă a straturilor apendicelui, care se extinde spre seroasă *(apendicită flegmonoasă).* Zona respectivă a apendicelui este tumefiată, cu seroasa hiperemiată acoperită de depozite fibrino-purulente *(periapendicită fibrinopurulentă).* În lumenul apendicular găsim un exsudat fibrinopurulent.

Odată cu extinderea procesului purulent apar noi necroze ale mucoasei, respectiv ulceraţii cu inflamaţie difuză flegmonos-purulentă a peretelui apendicular *(apendicită ulceroflegmonoasă).* Vindecarea în acest stadiu se realizează numai prin formarea de cicatrici. În cazul când vindecarea nu are loc, apar abcese în peretele apendicular care se pot deschide spre lumenul apendicular sau în cavitatea peritoneală *(apendicită abcedată).* Frecvent se găseşte un flegmon al mezoului apendicular cu tromboflebita venei apendiculare; urmată de infarctizarea şi gangrena apendicelui *(apendcita hemoragic-gangrenoasă).*

În cazul inflamaţiilor de lungă durată, adesea recidivante, rezultă o obstruare a apendicelui cu transformare într-un cordon fibros, cuprins între aderenţe peritoneale. Microscopic: cicatrice difuză în toate straturile apendicelui şi mici focare de infiltrare limfocitară, în special în seroasă *(apendicită cronică obliterantă).* Uneori, proliferarea plexului nervos submucos (apendicită neurogenă).

COMPLICAŢII:

1. Peritonită difuză purulentă, abcese în fundul de sac Douglas, flegmon retrocecal (în cazul apendicelui situat retrocecal), flegmon al ţesutului retroperitoneal.
2. Perforaţia (apendicita abcedată; flegmonoasă sau gangrenoasă) cu apariţia unui abces stercoral sau peritonită stercorală.
3. Extinderea tromboflebitei venei apendiculare = pileflebită, abcese hepatice pileflebitice, septicemie şi septicopioemie.
4. Stenoze cicatriceale (apendicita recidivantă) sau obstrucţie totală a lumenului apendicular.
5. Aderenţe periapendiculare.
6. În apendicele obstruat: neuromul post cicatriceal.
7. Mucocelul apendicular: obstruarea apendicelui în apropierea cecului duce la staza produsului de secreţie în lumen, dilatarea lumenului cu subţierea peretelui: apendice în formă de cârnat cu peretele subţire albicios. În cazul ruperii peretelui mucusul din lumenul apendicular se revarsă în peritoneu: *pseudomixom peritoneal:* organizarea mucusului prin ţesut de granulaţie şi aderenţe între ansele intestinale.

APENDICOPATIA OXIURICĂ:

Apare în special la copii prin infestare cu oxiuri care populează intestinul subţire dând o "pseudoapendicită". Microscopic: oxiuri şi ouă de oxiuri în lumenul apendicular; în stroma mucoasei se găsesc numeroase eozinofile. Leziunile inflamatorii propriu-zise lipsesc (de aici denumirea de apendicopatie oxiurică). Poate apare însă şi o apendicită cataralâ cu hiperemie şi hiperproducţie de mucus. Excepţional, la pătrunderea oxiurilor în mucoasă, *granulom eozinofil.*

Scanned with OKEN Scanner

TUMORILE APENDICELUI

Carcinoidul apendicular (a se vedea acest capitol).

G. REGIUNEA ANALĂ

HEMOROIZII

Dilataţii varicoase ale plexului hemoroidal.

Hemoroizii interni sunt acoperiţi de mucoasă. Hemoroizii externi sunt acoperiţi de epiteliu pavimentos. Reprezintă formaţiuni venoase, dilatate cavernos anastomozate cu artera hemoroidală superioară.

Geneza cauzală: hipertensiunea portală, insuficienţa cardiacă dreaptă, perturbări în circulaţia venoasă locală (constipaţie cronică, graviditate, uter fibromatos, cancer rectal). La bolnavii în vârstă, prezenţa hemoroizilor interni sau externi ridică *totdeauna* suspiciunea unui cancer rectal.

Macroscopic: preoeminenţe uşor vulnerabile, sângerânde (prezenţa sângelui roşu depus în fecale). În cazul existenţei de lungă durată a hemoroizilor sau a inflamaţiilor repetate pot apare: tromboflebita hemoroidală, cu tromboză, fibroză, abcedare şi ulceraţie.

TUMORILE REGIUNII ANALE

A se vedea tumorile tractului intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XI

FICATUL

Ficatul este sediul a foarte numeroase boli. Ficatul, având o foarte mare rezervă funcţională, sunt necesare leziuni hepatice întinse înainte ca semnele clinice să devină evidente.

În general, leziunile hepatice întinse care alterează funcţiile celulelor ficatului produc semne clinice asemănătoare. Cele mai importante sindroame fiziopatologice sunt icterul şi insuficienţa hepatică.

I. ICTERUL

Se caracterizează prin coloraţia galben-verzui a tegumentelor şi sclerelor produsă de acumularea bilirubinei în ţesuturi şi lichidul interstiţial. Bilirubina este un pigment portocaliu-galben provenit din catabolismul hemoglobinei.

Icterul poate apare prin următoarele mecanisme:

1. Creşterea producţiei de bilirubină.
2. Scăderea încorporării bilirubinei de către celula hepatică.
3. Perturbări în conjugarea bilirubinei.
4. Perturbarea excreţiei bilirubinei în căile biliare.

1. CREŞTEREA PRODUCŢIEI DE BILIRUBINĂ

Distrugerea hematiilor în cursul anemiilor hemolitice şi catabolismului crescut al pigmentului hematic la nivelul sistemului reticuloendotelial determină *icterul hemolitic.* Unele anemii, ca anemia pernicioasă şi talasemia, pot fi de asemeni cauza unei hiperbilirubinemii cu instalarea icterului. Acest icter se datoreşte hiperbilirubinemiei neconjugate. Hiperbilirubinemia neconjugată nu are efecte nocive la adult, cu excepţia apariţiei calculilor biliari pigmentari datorită marii cantităţi de bilirubină care ajunge la ficat. La nou-născut, hiperbilirubinemia neconjugată are consecinţe grave datorită depunerii bilirubinei libere în ţesutul neuronal *(icter nuclear),* aşa cum se întâmplă în eritroblastoza fetală. Icterul nuclear şi leziunile cerebrale consecutive apar datorită imaturităţii barierei hematoencefalice la nou-născut, care lasă să pătrundă bilirubina în creier. Un exces de bilirubină (cu icter) mai poate apare şi în urma unor hemoragii interne mari: hemoragii şi infarcte pulmonare, hematomul subdural sau cefalhematomul (la nou-născut).

2. SCĂDEREA ÎNCORPORĂRII BILIRUBINEI ÎN CELULA HEPATICĂ

Se datorează unei perturbări a transferului bilirubinei din plasmă în celula hepatică. Această perturbare se găseşte în *sindromul Gilbert*

Scanned with OKEN Scanner

(disfuncţia hepatică constituţională) şi se explică prin incapacitatea celulei hepatice de a încorpora bilirubina, datorită unui deficit al proteinelor purtătoare intracelulare. Rezultă o creştere a bilirubinei neconjugate cu apariţia unui icter de intensitate redusă. Morfologic se constată uneori tumefieri celulare sau distrugeri celulare izolate.

3. **PERTURBĂRI ÎN CONJUGAREA BILIRUBINEI**

Conjugarea bilirubinei cu acid glucuronic (sub acţiunea enzimei glucuronil-transferază) şi formarea de bilirubin-diglucuronid este necesară excreţiei de bilă. Conjugarea are loc la nivelul membranei celulare înainte de excreţie. Orice leziune celulară (şi a membranelor celulare) perturbează mecanismul conjugării, încât o hiperbilirubinemie conjugată şi neconjugată este totdeauna prezentă în leziunile hepatocelulare. Icterul fiziologic al nou-născutului se datorează în parte diminuării activităţii glucuronil-transferazei. Un defect de conjugare de origină genetică se întâlneşte în sindromul Criegler-Najjar.

4. **PERTURBAREA EXCREŢIEI BILIRUBINEI**

Sindromul Dubin-Johnson este o afecţiune ereditară caracterizată prin creşterea bilirubinei conjugate, rezultând dintr-o incapacitate a hepatocitului de a excreta bilirubina. Macroscopic ficatul are o culoare neagră. Microscopic se găseşte un pigment intrahepatocitar, negru, format din lipofuscină şi melanină.

Sindromul Rotar este asemănător cu sindromul Dubin-Johnson, dar fără pigmentarea ficatului.

Colestaza reprezintă o perturbare în secreţia biliară cu acumularea substanţelor biliare, în special acizii biliari, în plasmă. Colestaza determină o hiperbilirubinemie. Semnele anatomo-patologice de colestază sunt: prezenţa pigmenţilor biliari (bilirubina) în hepatocite, celule Kupffer, canalicule şi canale biliare.

Colestaza prin obstrucţie mecanică a căilor biliare extrahepatice este denumită colestază extrahepatică. Colestaza fără obstrucţie este denumită intrahepatică. Colestaza extrahepatică este o afecţiune frecvent tratabilă chirurgical.

COLESTAZA INTRAHEPATICĂ apare în toate afecţiunile ficatului cu lezarea celulei hepatice, cea mai frecventă fiind *hepatita virală*. Microscopic, colestaza intra-hepatică se caracterizează prin: trombi biliari intracanaliculari, în special în zona centro-lobulară unde fluxul biliar este redus. La acest nivel apar: perturbări ale sintezei acizilor biliari, alterări ale membranei canaliculelor biliare şi leziuni ale microfilamentelor ectoplasmice. Pigmenţii biliari sunt vizibili în hepatocite şi, mai târziu, în celule Kupffer şi macrofage. Consecutiv colestazei, apar leziuni degenerative hepatice. În aceste condiţii, sunt afectate atât conjugarea cât şi excreţia bilirubinei. Bilirubina conjugată şi neconjugată creşte în sânge dând icterul. În final, se realizează colestaza intralobulară (hepatoza colestatică) cu diverse variante: colestaza prematurilor, (sindrom familial cu perturbări în sinteza acizilor biliari), colestaza de sarcină, colestaza medicamentoasă, simplă şi complicată (asociată cu infiltrat inflamator periportal).

COLESTAZA EXTRAHEPATICĂ este rezultatul obstrucţiei mecanice a fluxului biliar. Cauzele colestazei extrahepatice sunt: calculi biliari fixaţi în coledoc şi

Scanned with OKEN Scanner

tumori care lezează căile biliare extrahepatice, capul pancreasului sau ampula lui Vater. Pancreatita cronică şi acută poate uneori determina obstrucţia coledocului. Leziunile inflamatorii ale căilor biliare mari cuprinzând stricturi post operatorii, colangita sclerozantă obliterantă şi fibroza sfincterului lui Oddi sunt de asemeni implicate. Alte cauze rare sunt atrezia căilor biliare şi chistul coledocian la nou-născut şi copil. Obstrucţia de lungă durată se poate complica cu infecţii bacteriene ale arborelui biliar, canalele biliare destinse se umplu cu puroi, dând o colangită supurată. Biopsia hepatică efectuată în cazuri de colestază extrahepatică prezintă două aspecte importante: extravazarea bilei din arborele biliar şi prezenţa unor zone de necroză hepatică în apropierea spaţiilor porte, produse de acumularea de bilă.

Odată cu încetarea fluxului biliar apare o creştere a bilirubinei conjugate serice; bila nemaiajungând în intestin, fecalele devin incolore (Acolie). Bilirubina conjugată apare în filtratul glomerular dând o urină închisă la culoare (icter coluric).

II. INSUFICIENŢA HEPATICĂ

Poate apare brusc în leziuni masive hepatice sau progresiv în boli hepatice cronice. Una din cele mai frecvente şi mai grave complicaţii ale insuficienţei hepatice este *encefalopatia hepatică.*

Insuficienţa hepatică apare în trei condiţii patogenice: 1. necroză masivă hepatică; 2. leziuni ultrastructurale hepatice fără necroză hepatică; 3. afecţiuni cronice hepatice.

Necroza masivă hepatică este datorată în majoritatea cazurilor hepatitei virale. Alţi factori care pot determina, în doze mari, o necroză masivă hepatică sunt: halotanul (folosit ca anestezic), inhibitorii monoaminoxidazei folosiţi în tratamentul depresiunilor nervoase, unele analgetice, ca paracetamolul, toxina ciupercii Amanita phalloides (pălăria şarpelui), unele toxice industriale (fosfor, tetraclorura de carbon).

Insuficienţa acută hepatică poate apare - rareori, în cazuri cu necroză minimă sau absentă, de exemplu în: ficatul gras din graviditate sau după intoxicaţie acută cu tetraciclină. În aceste cazuri se găseşte o acumulare marcată de picături de grăsime - în hepatocite, dar fără necroza celulei hepatice, leziunile fiind situate la nivelul ultrastructural şi metabolic.

Al treilea mecanism al insuficienţei hepatice se întâlneşte în stadiile finale ale cirozei. Ciroza determină creşterea rezistenţei faţă de sângele venos intrahepatic cu apariţia hipertensiunii portale. În consecinţă, sângele portal ocoleşte ficatul, circulaţia restabilindu-se prin anastomozele porto-cave. Insuficienţa hepatică rezultă în special din scurtcircuitarea ficatului de către sângele portal.

Encefalopatia hepatică reprezintă o tulburare gravă la nivelul sistemului nervos central care, în stadiul final, ajunge la pierderea conştienţei, convulsii şi comă ireversibilă. În mecanismul de apariţie sunt implicaţi unii precursori ai aminoacizilor şi aminelor aromatice (în mod normal detoxifiaţi de ficat) care

Scanned with OKEN Scanner

perturbează neurotransmiterea chimică în sinapsele din sistemul nervos central. Se consideră că principala cauză a encefalopatiei portale este acidul gama-aminobutiric, principalul inhibitor al neurotransmisiei în creier. În mod normal, este detoxifiat de ficat şi nu străbate bariera sanguină, care poate fi însă depăşită în cazul leziunilor acesteia.

III. ATROFII, DEGENERESCENŢE, ACUMULĂRI DE PIGMENŢI

1. **Atrofia hepatică** apare în stările de denutriţie gravă sau în marasmul senil. Ficatul este micşorat, neted sau fin granular, marginile ascuţite, consistenţa dură (diminuarea celulelor hepatice cu conservarea ţesutului conjunctiv). Prin acumularea de lipofuscină în hepatocite, ficatul este cafeniu închis.

2. **Edemul celular (tumefierea celulară), degenerescenţa hidropică şi vacuolară** a hepatocitelor apar în boli febrile, diverse intoxicaţii, anoxie acută etc. Macroscopic, ficatul nu este evident modificat. Un edem intracelular şi interstiţial hepatic apare după perfuzii abundente cu glucoză, ser Ringer etc. Ficatul este mărit şi palid.

3. **Degenerescenţa grasă** apare ca picături lipidice de dimensiuni variabile intracelulare. În stadiile finale, hepatocitul este ocupat de o bulă de grăsime, cu nucleul la periferie, având o structură asemănătoare adipocitelor. Degenerescenţa grasă difuză, cu picături mari, ocupând peste 50% din hepatocite apare microscopic ca *ficat gras* (steatoza hepatică). Macroscopic, ficatul este mărit, gălbui, de consistenţă moale (ca aluatul). Cauzele steatozei hepatice sunt (în ordinea frecvenţei): 1. alcoolismul (75% din alcoolici au depozite de grăsime în ficat) care cu timpul produce apariţia cirozei; 2. diabetul zaharat (circa 20% din cazuri, unde alături de perturbările utilizării glucozei, joacă un rol şi lipoliza crescută); 3. supraalimentaţia: 4. subalimentaţia în special cu proteine (de ex. în kwashiorkor); 5. leziuni hipoxice; 6. infecţii cronice; 7. intoxicaţii endogene şi exogene.

4. **Degenerescenţa citoplasmatică focală** cu distrugerea unei părţi din citoplasmă şi apariţia unor zone intracelulare intens eozinofile, corespunzând electronomicroscopic organitelor celulare alterate. Leziunile celulare focale pot fi etape premergătoare ale morţii celulare complete. O formă specială o reprezintă corpusculii hialini din alcoolism (corpusculi Mallory). Electronooptic aceşti corpusculi sunt formaţi din proteine fibrilare şi mitocondrii degenerate.

5. **Amiloidul** este localizat în special perisinusoidal şi în peretele arterelor mici. Depozitele mari de amiloid duc la atrofia şi distrugerea celulelor hepatice. Macroscopic, ficatul este mărit. La secţiune are aspect slăninos, ceros.

6. **Acumularea de pigment feric** se găseşte în hemocromatoza primară şi secundară. Pigmentul feric se acumulează în celulele Kupffer şi în hepatocite, în special la periferia lobulilor. Ficatul este colorat cafeniu-ruginiu.

Scanned with OKEN Scanner

7. **Lipofuscina** se constată în ficatul oamenilor în vârstă, după abuzul cronic de fenacetină şi în sindromul Dubin-Johnson.

IV. NECROZELE

a) FORME DE NECROZĂ HEPATOCELULARĂ

1. Necroza de coagulare se caracterizează printr-o denaturare a proteinelor: citoplasma se retractă, îşi pierde structura şi bazofilia, devenind acidofilă, nucleul dispare. Necroza unicelulară izolată (aşa-zişii corpi Councilman) reprezintă o formă specială a necrozei de coagulare, prezentă în hepatita B. Corpii Councilman sunt ceva mai mari decât hepatocitele normale; au o citoplasmă hialin-transparentă. De regulă sunt eliminaţi în sinusoide.

2. Necroza hidropică (litică) apare treptat din degenerescenţa hidropică. Citoplasma este transparentă (balonizată), nucleul prezintă picnoză sau carioliză.

b) EXTINDEREA, DISTRIBUŢIA ŞI CONSECINŢELE NECROZEI HEPATICE

În funcţie de extindere, deosebim: necroze unicelulare, pluricelulare, subtotale şi totale. Necrozele pot fi diseminate (distribuite neregulat) sau sistemice (zonale). În necrozele zonale găsim aspecte: centrolobulare, mediolobulare şi periferice.

Aşa-zisa necroză parcelară *("piecemeal necrosis")* este o distrucţie inflamatorie cronică, treptată a celulelor izolate sau a unor grupuri mici de celule hepatice ,asociată cu celule inflamatorii limfohistiocitare (aspect de "ficat mâncat de molii") Caracteristica necrozei parcelare este contactul strâns între membranele limfocitelor, macrofagelor şi hepatocitelor. Acest aspect este denumit *peripolesis.* Necroza parcelară este un semn important în hepatita cronică activă.

Necroza subtotală şi totală apare în leziunile hepatice grave de etiologie diferită: hepatita fulminantă, intoxicaţia cu tetraclorură de carbon şi ciuperci.

Consecinţele necrozelor celulare hepatice variază în funcţie de localizare şi extindere. În necrozele uni şi multicelulare ca şi în necrozele centrolobulare are loc, datorită activităţii regenerative a ficatului, o refacere completă a arhitecturii hepatice. Necroza parcelară periferică are un prognostic mai grav, deoarece prezintă o tendinţă progresivă ducând frecvent la ciroză. Necrozele subtotale şi totale determină un colaps incomplet sau complet al parenchimului, cicatrici hepatice şi ciroză. Necroza masivă fulminantă determină o insuficienţă acută hepatică.

V. TULBURĂRI CIRCULATORII

Deosebim leziuni hepatice prin: a) tulburări în efluxul sanguin, b) prin tulburări în afluxul sanguin şi c) prin tulburări complexe.

Scanned with OKEN Scanner

a) LEZIUNI PRIN TULBURĂRI ÎN EFLUXUL SANGUIN

1. ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Insuficienţa cardiacă dreaptă sau o pericardită constrictivă cronică determină staza sanguină hepatică. Totodată creşte presiunea în venele centrale hepatice şi în capilarele sinusoide centrolobulare, deoarece venele hepatice nu posedă valve de protecţie faţă de creşterea presiunii retrograde. În **staza acută** se observă microscopic lărgirea venelor centrale, sinusoide pline cu sânge şi o subţiere a traveelor hepatice. Macroscopic, ficatul este uşor mărit, violaceu cu capsula întinsă, marginea anterioară rotunjită. La secţiune zonele lobulare centrale sunt violacei contrastând în zonele lobulare periferice galben-brune.

În **staza cronică** se observă dilatarea sinusoidelor şi atrofia consecutivă a celulelor hepatice centrolobulare (atrofie de stază). Spre centrul lobulului se găsesc leziuni de distrofie grasă. Macroscopic ficatul este micşorat, violaceu. La secţiune, are un aspect pestriţ, cu zone violacei şi gălbui, asemănător nucii muşcate *(ficat muşcat)*. În staza de lungă durată, se dezvoltă o fibroză în peretele venelor hepatice centrale şi a vaselor sublobulare, precum şi în reţeaua reticulinică hepatică. Aceste modificări constituie indurația hepatică de stază, denumită impropriu *ciroză cardiacă*.

2. ÎN OCLUZIA VENELOR HEPATICE

Ocluzia venelor intrahepatice sau a venelor suprahepatice înainte de vărsarea lor în vena cavă, determină o hiperemie pasivă marcată a ficatului cu necroză hipoxică totală sau subtotală. Ficatul este mărit, cu zone gălbui şi violacei, realizând aspecte de hartă geografică. În *ocluzia acută a venelor hepatice se instalează rapid* o hipertensiune portală cu ascită hemoragică şi exitus în comă hepatică. În ocluzia cronic-progresivă apar: hipertensiune portală, ascită şi anastomoze porto-cave, în special varice esofagiene.

Etiologia ocluziei venelor hepatice este multiplă: în **ocluzia primară** (endoflebita hepatică primară, obliterantă sau *boala Budd-Chiari)* care interesează ramurile venoase mari şi mijlocii, cauza este necunoscută.

Ocluziile secundare apar în cazul unor boli de fond cunoscute *(sindromul Budd-Chiari)*: tendinţă la tromboze, de exemplu în policitemii, presiunea exercitată de tumori sau alte cauze mecanice care împiedică efluxul sanguin.

O formă specială de ocluzie este boala *veno-ocluzivă* caracterizată prin: îngroşarea intimei, stenoza şi obliterarea venelor hepatice mijlocii, cu necroza hepatocitelor în jurul venelor terminale şi fibroză perivenoasă, urmată de ciroză. Splina este mărită. Se constată hipertensiune portală şi ascită. Boala veno-ocluzivă a fost descrisă iniţial la copiii din Jamaica, fiind produsă de *pirolizidină, alcaloid* prezent în *plantele Crotalaria* şi *Senecio,* utilizate în prepararea de ceaiuri. Mai recent, boala veno-ocluzivă este produsă de agenţi chimioterapeutici utilizaţi în pregătirea bolnavilor pentru transplantarea măduvei osoase, pentru transplant renal sau în terapia tumorilor maligne.

b) LEZIUNI PRIN TULBURĂRI ÎN AFLUXUL SANGUIN

1. ÎN OCLUZIA RAMURILOR PORTALE

Ocluzia ramurilor venei porte (trunchiul principal sau ramurile intrahepatice) apare în: compresii tumorale, invazie tumorală intraportală, stricturi

Scanned with OKEN Scanner

cicatriceale şi tromboză. Trombozele portale se întâlnesc în: cirozele hepatice, creşterea coagulării sanguine şi inflamaţii de vecinătate.

În trombozele portale instalate acut apare o hipertensiune portală acută, infarctizare hemoragică intestinală şi splenomegalie extremă. În ocluzia portală instalată treptat apare hipertensiunea portală cronică şi anastomoze porto-cave.

O formă specială a tulburărilor circulatorii hepatice o constituie *infarctul roşu atrofic* (infarctul Zahn). Apare în obstrucţia unui ram al venei porte instalată *simultan* cu staza hepatică sau cu obliterarea unui ram al arterei hepatice.

Macroscopic, infarctul roşu hepatic are o formă vag triunghiulară cu vârful spre hil. Microscopic nu este un infarct propriu-zis, ci o hiperemie masivă, *fără* necroză.

Peliosis hepatis apare macroscopic ca formaţiuni punctiforme, de câţiva mm albăstrui pe suprafaţa de secţiune a ficatului. Microscopic, leziunea corespunde unor sinusoide dilatate pline cu sânge. Cauza este necunoscută. Nu determină semne clinice caracteristice.

2. **ÎN OCLUZIA ARTEREI HEPATICE**

Apar necroze hepatice masive şi submasive. În cazul ocluziei unor ramuri izolate intrahepatice, nu apar modificări datorită bogăţiei anastomozelor.

c) LEZIUNI CIRCULATORII COMPLEXE

În şocul prelungit apar în centrul lobulilor hepatici zone de atrofie celulară cu steatoză de întindere variabilă, asociate cu congestia sinusoidelor din jurul venelor terminale. În eclampsie se găsesc trombi fibrinoşi intrasinusoidali cu necroze ischemice ale parenchimului corespunzător.

VI. INFLAMAŢII

Inflamaţiile ficatului (hepatitele) se împart în: 1. difuze nepurulente; 2. granulomatoase şi 3. purulente.

a) *HEPATITE DIFUZE NEPURULENTE*

1. HEPATITE VIRALE

Descrierea morfologică clasică se referă la hepatita cu virus B. Unele particularităţi care sugerează hepatita cu virus A şi hepatita cu virus non A şi non B vor fi discutate în cadrul diagnosticului diferenţial.

a) **EVOLUŢIA ŞI MORFOLOGIA HEPATITEI VIRALE NECOMPLICATE.**

Stadiul preicter prodromal durează 1 - 3 săptămâni, faza icterică, în general 2 - 6 săptămâni, evoluţia bolii, în general este de 3 - 5 luni. Rezultă că dispariţia icterului nu înseamnă şi vindecarea hepatitei.

Scanned with OKEN Scanner

Inflamaţia din hepatita acută virală este localizată în lobuli şi spaţiile porte. Leziunea primară produsă de virus este reprezentată de modificările distrofice ale hepatocitelor, care pot ajunge până la necroză.

În stadiul precoce se observă o inegalitate a hepatocitelor, o creştere a mitozelor şi o proliferare a celulelor Kupffer.

Stadiul de dezvoltare completă se caracterizează prin degenerescenţa şi necroza hepatocitelor, proliferarea celulelor Kupffer şi infiltrate inflamatorii limfo-histiocitare situate intralobular şi periportal. Nu se găsesc neutrofile. Leziunile degenerative şi inflamatorii variază ca intensitate, dar sunt mai accentuate în centrul lobulilor. Hepatocitele sunt fie tumefiate (balonizate), cu citoplasma clară (intumescenţă clară, E. Crăciun), fie retractate. Mai târziu, apar necroze unicelualre şi anume: necroze litice (dezintegrarea membranei nucleare şi celulare cu dispariţia celulei) şi necroze acidofile (acidofilia şi retracţia citoplasmei cu picnoza nucleului şi transformarea celulei într-o formaţiune rotundă acidofilă, denumită corpi Councilman). Corpii acidofili pot fi înconjuraţi de celule inflamatorii mononucleare (satelitoză).

Ficatul este de mărime normală, uneori poate fi mărit, cu marginea anterioară rotunjită. Colecistul este lipsit de bilă. Culoarea ficatului variază în funcţie de staza biliară, de la roşu la verzui.

În stadiul ceva mai tardiv, leziunile degenerative diminuă, dar persistă mai mult timp corpii Councilman. În macrofage se poate găsi pigment asemănător lipofuscinei şi fier, proveniţi din hepatocitele distruse şi din eritrocite.

În faza de rezoluţie a unei hepatite în mare parte vindecate, se observă o inegalitate a hepatocitelor, proliferarea în focare izolate de celule Kupffer şi persistenţa unor mici infiltrate inflamatorii în spaţiile porte.

Diagnosticul diferenţial în acest stadiu cu o hepatită reactivă sau cu hepatita cronică persistentă este dificil.

Diagnosticul diferenţial între hepatitele cu virus A, B şi non A, non B este destul de greu de stabilit. În general, necroza celulară este mai severă în hepatita prin virus B, în timp ce hepatita cu virus A este moderată iar în cea cu virus non A non B necroza este uşoară şi tranzitorie. Infiltratul inflamator este predominant pericentral în hepatita B, periportal în hepatita A şi panlobular în hepatita non A non B.

b) **VARIETĂŢI ŞI TIPURI EVOLUTIVE DE HEPATITĂ VIRALĂ**

Hepatita virală poate evolua *icteric* şi *anicteric,* însă fără deosebiri morfologice semnificative. Hepatitele anicterice au mare importanţă epidemiologică. Datorită dificultăţilor de diagnostic şi deci a lipsei de terapie adecvată, trec în stadiul cronic.

Hepatita colestatică se caracterizează printr-o stază biliară marcată, intracelulară, intracanaliculară şi în canalele biliare.

Hepatita gravă necrotică (necroza acută hepatică) apae în 0,2 - 0,4% din cazuri. Poate evolua supraacut, acut şi subacut. Se caracterizează prin necroză masivă cu celule hepatice transformate într-un detritus granular grăsos, conţinând şi pigment biliar. Ficatul este atrofiat şi moale. Pe suprafaţa de secţiune se observă o culoare gălbui-roşcată (*"atrofie galbenă acută"*). În cazul

Scanned with OKEN Scanner

când bolnavul supravieţuieşte, se formează zone întinse de colaps şi noduli regenerativi ducând la cicatrici hepatice *("ficat în cartof").*

Hepatita recidivantă (circa 10% din cazuri) se caracterizează prin apariţia recidivelor în cursul evoluţiei, sau după instalarea vindecării.

Hepatita prelungită evoluează cu o perioadă icterică de peste 6 - 8 săptămâni şi un stadiu posticteric îndelungat. În unele cazuri se constată treceri spre hepatita cronică agresivă.

În majoritatea cazurilor (90 - 95%) hepatita virală se vindecă complet. În rest, evoluează spre hepatita cronică, persistentă sau - mai rar - activă.

2. HEPATITA CRONICĂ

Este definită prin prezenţa infiltratelor inflamatorii cu limfocite, histiocite şi uneori cu plasmocite precum şi prin hiperplazia conjunctivă din spaţiile porte. Din punct de vedere morfologic şi clinic există două forme de hepatită cronică: cronic persistentă şi cronic activă.

a) **Hepatita cronică persistentă** se caracterizează prin: inflamaţie cronică cu limfocite în spaţiul port, păstrarea arhitecturii lobulare, delimitarea netă a spaţiilor porte, absenţa necrozei parcelare ("piecemeal necrosis"). În general, hepatita cronică persistentă are un prognostic bun, deşi poate prezenta uneori exacerbări şi evoluţie spre hepatita activă.

b) **Hepatita cronică activă** are următoarele semne morfologice proprii: inflamaţie cronică în special cu limfocite situate în spaţiul port şi periportal, necroză parcelară ("piecemeal necrosis") periportală, inflamaţie cu focare intralobulare, unele modificări ale arhitecturii intralobulare, aspectul "în frunză de arţar" al spaţiilor porte (datorită fibrozei portale), formarea de necroze confluente, între centrul şi periferia lobulilor hepatici, punţi de necroză "bridging necrosis". Hepatita cronică activă este o leziune progresivă şi distructivă care evoluează spre ciroză, deşi pot apare remisiuni spontane sau ca urmare a terapiei.

3. HEPATITE DE ÎNSOŢIRE ÎN ALTE AFECŢIUNI

În **febra galbenă** se poate găsi o hepatită gravă necrotică cu prezenţa de numeroşi corpi Councilman. Infecţia generalizată cu *virusul herpetic* poate determina la copii o hepatită gravă. Hepatita din *mononucleoza infecţioasă* se caracterizează prin proliferarea celulelor Kupffer şi infiltrate inflamatorii cu monunucleare. Alte hepatite de însoţire se pot găsi în: febra Coxsackie, citomegalie, febra epidemică hemoragică.

4. HEPATITA ALCOOLICĂ (BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ)

Se caracterizează prin degenerescenţă grasă hepatică (putând retroceda după tratament); scleroză periportală, celule clare "alcoolice" (celule cu citoplasmă clară, mărite), fibroza pericelulară (fibroza în "plasă de sârmă"), corpi Mallory. Treptat, fibroza se dezvoltă din ce în ce mai mult, hepatita alcoolică trecând frecvent în ciroză hepatică (Corpii Mallory sunt formaţiuni eozinofile prezenţi în celulele clare din ficatul alcoolic). În majoritatea cazurilor

Scanned with OKEN Scanner

hepatocitele lezate conţin o singură vacuolă de grăsime, mai rar apar vacuole mici, multiple. Mărirea hepatocitelor se datorează nu numai vacuolelor de grăsime, dar şi creşterii cantităţii de proteine şi apă. La microscopul electronic se observă că picăturile de grăsime sunt dispuse liber în citoplasmă, fără o membrană înconjurătoare. Mitocondriile sunt mărite şi răsucite. De obicei, reticulul endoplasmic neted este hiperplazic prin abundenţa enzimelor microzomale, necesare detoxifierii alcoolului. Degenerescenţa spumoasă este o formă mai severă a steatozei alcoolice, dar apare mai rar. Este de obicei situată în jurul venelor terminale hepatice. Frecvent apar trombi biliari. În cazul steatozelor severe, unele hepatocite se rup, grăsimea este eliberată în ţesutul din jur, rezultând o *reacţie granulomatoasă,* cu centrul ocupat de grăsime. La periferie apare fibroza, leziunea luând aspectul unui chist grăsos. La unii bolnavi, cu steatoză severă, se observă o fibroză în pereţii venelor hepatice centrale, cuprinzând peste 70% din circumferinţa venei şi având o grosime de peste 4 μ. (Patogenic, a se vedea ciroza alcoolică).

5. HEPATITA MEDICAMENTOASĂ

Medicamentele pot determina la nivelul ficatului leziuni degenerative, inflamaţie difuză şi colestază. Apariţia hepatitei medicamentoase nu este corelată cu doza, nu este previzibilă şi nu a putut fi reprodusă experimental. În patogenia hepatitei medicamentoase intervine sensibilitatea individuală şi/sau reacţia la colestază.

Se deosebesc:

a) Hepatite medicamentoase de tip viral, asemănătoare histologic şi clinic hepatitei virale. Microscopic se observă: distrofie grasă diseminată, infiltrate inflamatorii focale cu eozinofile, degenerescenţă celulară parcelară. Aceste leziuni pot apare după medicamente ca: acid acetilsalicilic, inhibitori ai monoaminoxidazei, relaxanţi musculari, tuberculostatice, halotan.

b) Hepatite medicamentoase cu colestază se observă după: clorpromazină, antidiabetice, diuretice (de tipul fenotiazinic).

c) Hepatite medicamentoase necaracteristice fără colestază pot apare după: tetraciclină, fenilbutazonă, tireostatice şi penicilină.

În tabelul de mai jos sunt expuse acţiunile medicamentoase la nivelul hepatocitelor.

Acţiunea medicamentelor	Frecvenţă	Leziuni hepatice
Acţiune colestatică		
Steroizi anabolici cu grupare 17-alchil, metiltestosteron	mare	Colestază perivenoasă centrolobulară
Colestază cu necroză		
Fenotiazină	1%	Colestază perivenoasă şi necroză focală: hiperplazie limfoidă portală
Sulfonamide	0,6%	
Tiouracil	mică	
Mercaptopurina	5%	

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea medicamentelor	Frecvenţă	Leziuni hepatice
Necroză		
Izoniazid	f. mică	Necroză, inflamaţie
Acetaminofen	sinucidere	Necroză de coagulare
Fenitoină	mică	Necroză-granulom
Alfa-metildopa		Necroză-inflamaţie
Halotan	1:10 000	Necroză masivă sau zonală
Fenilbutazona	mică	Necroză sau reacţie moderată de granulomatoasă
Hepatită cronică activă		
Alfa-metildopa	mică	Necroză submasivă, rareori ciroză
Izoniazid	mică	Idem
Nitrofurantoin	mică	Inflamaţie cronică, fibroză
Alte acţiuni		
Tetraciclina, în special în graviditate	necunoscut	Infiltrare grasă
Metotrexat	mare	Inflamaţie, fibroză

6. HEPATITA ACTINICĂ (PRIN IRADIERE)

Este dependentă de tipul de iradiere şi de doză. Se caracterizează prin leziuni hepatocelulare, proliferarea celulelor Kupffer, hiperplazia reţelei reticulinice, obliterarea ramurilor mici venoase (ca în sindromul Budd-Chiari).

b) *HEPATITE GRANULOMATOASE*

Apar ca *granuloame* mai mult sau mai puţin bine delimitate, specifice şi nespecifice, situate intralobular sau în spaţiile porte. Macroscopic pot ajunge până la mărimea unei gămălii de ac. În funcţie de structura histopatologică deosebim: a) granuloame tuberculoase în TBC granulică; b) granuloame tuberculoide cu celule epiteloide şi gigante în: sarcoidoză, bruceloză, eritem nodos, berilioză, leziuni medicamentoase; c) leproame miliare în lepra tuberculoidă; d) noduli gomoşi în sifilisul terţiar; c) granuloame micotice şi parazitare (histoplasmoză, coccidioză, ascaridioză, etc); f) granuloame necaracteristice cu celule Kupffer, monocite, histiocite şi limfocite în: bruceloză, febră tifoidă, leziuni medicamentoase toxic-alergice.

c) *HEPATITE PURULENTE*

Odată cu pătrunderea bacteriilor în ficat, apar inflamaţii purulente (abcese hepatice) înconjurate de ţesut hepatic necrobiotic. Mai târziu abcesele sunt

Scanned with OKEN Scanner

înconjurate de ţesut de granulaţie. Abcesele mici se fibrozează şi se calcifică. Unele abcese pot atinge suprafaţa ficatului şi perforează în peritoneu, dând peritonite generalizate sau abcese subfrenice. Microbii pot invada ficatul pe cale: hematogenă, canaliculară (prin căile biliare), limfogenă sau (rareori) prin extindere directă din vecinătate. Din acest punct de vedere, deosebim:

Abcese pileflebitice: apar prin extindere prin ramurile portale, fie hematogen-embolic, fie prin constituirea în prealabil a unei tromboflebite care progresează treptat spre trunchiul portal. Sursa de infecţie poate fi: apendicita supurată, diverticulita, colita ulceroasă sau dizenteria bacilară. Abcesele pileflebitice sunt aproape totdeauna multiple, gălbui, de obicei situate profund în ficat, cu dispoziţie foliată, corespunzătoare ramificaţiilor portale.

Abcese piemice: sunt mai rare, apar prin embolii bacteriene. Sunt mici, rotunde, gălbui, situate sub capsula hepatică.

Abcese colangitice: au punctul de plecare în inflamaţiile căilor biliare. Se dispun pe traiectul căilor biliare, sunt situate mai ales profund în ficat şi au o coloraţie verzuie.

Abcesele limfogene: apar ca o complicaţie în: colecistită supurată, abces perinefritic, empiem pleural, ulcer gastric sau duodenal penetrant.

VII. CIROZA HEPATICĂ

Este o modificare a arhitecturii hepatice consecutivă unui proces inflamator şi/sau necrotic, cu fibroză inflamatorie progresivă, distrugerea lobulilor hepatici, regenerare nodulară a parenchimului şi perturbări ale circulaţiei intrahepatice. Dacă una din aceste componente lipseşte, procesul patologic hepatic nu trebuie denumit ciroză. Termenul de ciroză derivă de la *kirrhos* (galben-portocaliu) care nu trebuie confundat cu *skirrhos* (corp dur), termen folosit pentru a denumi anumite forme de cancer.

A. GENEZA FORMALĂ A CIROZEI

În apariţia cirozei un joacă rol, pe lângă leziunile parenchimului hepatic, alte trei procese fundamentale: formarea septurilor conjunctive pasive şi active precum şi regenerarea parenchimului.

Septurile conjunctive pasive se formează în zonele de necroză după ce aceste teritorii s-au colabat. Septurile respective apar "pasiv" adică prin condensarea şi colagenizarea fibrelor reticulinice şi *nu* prin activitatea fibroblastelor. În funcţie de întinderea necrozei iniţiale se dezvoltă septuri mai mici sau mai mari, respectiv teritorii de scleroze. Septurile conjunctive active apar prin extensia infiltratelor inflamatorii de la spaţiile porte spre zonele învecinate, prin pătrunderea activă a fibroblastelor şi a ţesutului inflamator granulomatos în parenchimul periportal. În stadiile tardive ale cirozei diferenţa între septurile active şi cele pasive nu mai este posibilă.

Formarea septurilor conjunctive care conţin şi vase are drept consecinţă apariţia *modificărilor circulaţiei intrahepatice,* de îndată ce se stabileşte

Scanned with OKEN Scanner

legătura prin septuri între venele centrale şi spaţiile porte. În acest mod, sângele aferent ocoleşte parenchimul hepatic trecând direct în ramurile venei hepatice. Se creează astfel condiţii pentru o irigare sanguină deficitară a parenchimului restant şi a celui în curs de regenerare. O altă consecinţă a perturbărilor circulatorii intrahepatice este hipertensiunea portală, deoarece numărul de vase din ciroză este redus.

În *regenerarea parenchimului* are loc o lărgire a plăcii hepatice de la un singur strat (cât este normal) la mai multe straturi.

B. CLASIFICAREA CIROZELOR

a) **Clasificarea anatomică** (Popper şi Sherlock) deosebeşte: 1. *Ciroza micronodulară* cu noduli nedepăşind 1 cm, în general egali asociaţi cu septuri de grosime egală, care leagă venele portale cu cele centrale. Aspectul sugerează un proces uniform. Se întâlneşte în special în ciroza alcoolică (ciroza alcoolică micronodulară poate deveni macronodulară). 2. *Ciroza macronodulară*, cu noduli mari până la 5 cm. Septurile sunt neregulate, de grosime variabilă, consecutiv colabării nodulilor. Ficatul prezintă deformări accentuate, sugerând o regenerare susţinută. 3. *Ciroză septală incompletă* fără aspecte regenerative evidente, dar cu septuri fibroase proeminente, unele terminate orb, nelegând canalele portale cu cele centrale. Există frecvent ciroze mixte macro şi micronodulare.

b) **Clasificarea etiopatogenică** (Robins) împarte cirozele în:

1. Ciroze asociate cu abuzul alcoolic (Laënnec, portală, nutriţională, alcoolică)	30 - 60%
2. Ciroză postnecrotică	10 - 30%
3. Ciroza pigmentară (metabolică)	
- Ciroză asociată cu hemocromatoză (ciroză pigmentară)	2 - 5%
- Ciroza din boala Wilson	rară
4. Ciroză biliară (primară şi secundară)	10 - 20%
5. Ciroze mixte şi criptogenetice	15 - 25%

1. CIROZA ASOCIATĂ CU ABUZUL DE ALCOOL

Patogenia este incomplet clarificată: fie că alcoolul este un hepatotoxic direct, fie că reprezintă un substituent caloric, ducând la malnutriţie. Sigură este însă asocierea între consumul îndelungat de alcool şi apariţia cirozei. Mecanismele implicate în distrofia grasă hepatică prin alcoolism includ: 1. creşterea transportului grăsimilor de la periferie la ficat; 2. reducerea oxidării acizilor graşi în ficat; 3. creşterea sintezei trigliceridelor şi mobilizarea defectuoasă a lipidelor ca lipoproteine. S-a obţinut experimental la babuin întreaga boală alcoolică hepatică, inclusiv ciroza, prin dietă cu conţinut bogat în alcool, în care 50% din totalul caloriilor erau consumate sub formă de etanol. Alcoolismul se asociază cu malnutriţia în producerea cirozei.

Trecerea de la ficatul normal la ciroză datorită abuzului de alcool se efectuează în 4 etape: steatoza hepatică, scleroză venoasă centrală, hepatită alcoolică, ciroză.

Steatoza hepatică (vezi boala hepatică alcoolică).

Scanned with OKEN Scanner

Scleroza venoasă pericentrală poate oblitera vena centrolobulară ducând la hipertensiune portală cu ascită. La unii bolnavi se poate observa o scleroză pericentrolobulară asociată cu un proces necrotic denumit necroză hialină sclerozantă.

Hepatita alcoolică se caracterizează prin prezenţa hialinului alcoolic care apare ca granulaţii prosolane intracitoplasmatice, eozinofile (corpii Mallory). Se mai constată şi: tumefierea şi balonizarea hepatitelor, prdominant în ariile centrolobulare, steatoză cu necroză celulară focală, stază biliară, intracelulară şi intracanaliculară. În jurul hepatocitelor cu hialin se observă leucocite polimofonucleare. Ultrastructural, hialinul alcoolic reprezintă un material fibrilar.

Ciroza: în primele stadii ale steatozei hepatice, fibroza poate fi minimă. Pe măsură ce fibroza evoluează, ficatul diminuă, devine fin granular, luând aspectul clasic "ţintuit". Macroscopic, ficatul este galben-portocaliu, cu steatoză şi nodular. Nodulii au dimensiuni de la 0,1 la 1,0 cm *(ciroză micronodulară).* Chiar în acest stadiu, mărimea ficatului variază în funcţie de fibroză şi steatoză: putem găsi ficat mic, retractat, dur sau ficat mare steatozic, de 3 - 4 kg. Microscopic, arhitectura hepatică este perturbată prin benzi de ţesut conjunctiv care unesc ariile porte cu venele centrolobulare, formând pseudolobuli. Odată cu evoluţia bolii, ficatul devine mic, fibrotic, dur, cu o greutate în jur de 1 200 g. Un aspect mai puţin evident dar foarte caracteristic este perturbarea fluxului sanguin hepatic. Fluxul sanguin hepatic este redus datorită şanţurilor extrahepatice portale, dar şi datorită septurilor conjunctive hepatice, vascularizate, care formează anastomoze între ramurile aferente din vena portă şi artera hepatică şi tributarele aferente ale venelor hepatice. În plus, nodulii regenerativi hepatici comprimă venele hepatice, împingând fluxul de sânge în afara ficatului. Depozitele de colagen din spaţiile Diesse tind să izoleze hepatocitele de aportul sanguin. Este clar că reducerea volumului cardiac sau a volumului de sânge circulant determină o deteriorare rapidă a funcţiilor hepatice, aşa cum se întâmplă în hemoragia gastrică masivă prin varice esofagiene. În cazul când bolnavul nu renunţă la alcool, circa 80 - 90% din cirotici sucombă în primii 5 ani de la diagnosticarea bolii. Cauzele de deces sunt: insuficienţa hepatică, infecţii intercurente, hemoragii gastrointestinale şi, mai rar, apariţia unui hepatocarcinom.

2. CIROZA POSTNECROTICĂ

Este predominant macronodulară. Majoritatea cazurilor apar consecutiv unei hepatite cronice active. Mecanismul patogenic în trecerea de la hepatita cronică activă la ciroză este reprezentat de necroza parcelară (piecemeal necrosis). Acest proces este definit ca o distrugere a hepatocitelor în interfaţa între parenchimul hepatic şi ţesutul conjunctiv din spaţiile porte sau din septurile fibroase, fiind asociate şi cu un infiltrat limfoplasmocitar. Rezultă o alterare progresivă a lobulilor urmată de extinderea fibrozei care formează benzi interconectate în interiorul parenchimului hepatic. Necroza hepatică se extinde sub formă de punţi (septuri de necroză confluentă care conectează venele centrale între ele şi cu spaţiile porte). Regenerarea hepatocitelor duce în final la formarea de noduli, care în ciroza post necrotică sunt mai mari şi

Scanned with OKEN Scanner

mai neregulaţi decât cei din ciroza micronodulară post alcoolică. Ciroza alcoolică poate trece din forma micronodulară în cea macronodulară.

Macroscopic, nodulii cirotici pot avea în diametru de 3 - 5 cm. Ficatul este micşorat, cu cicatrici şi noduli mari. Macroscopic se observă ţesut conjunctiv lax care înconjoară noduli de hepatocite şi regenerare. Septurile conjunctive conţin infiltrate inflamatorii cronice şi canale biliare proliferate. La marginile necrozei se observă necroză parcelară. Activitatea cirozei reflectă tendinţa progresivă a leziunilor hepatice, estimate prin distrugerile celulare şi infiltratul inflamator.

Ciroza postnecrotică poate fi clasificată pe baze etiologice. **Ciroza virală de tip B** este consecinţa hepatitei cronice active datorită virusului hepatitei B. În unele zone, în special Africa şi Asia de sud-est, reprezintă cel mai frecvent tip de ciroză. Antigenul de suprafaţă al hepatitei B este prezent în ser, ca şi în ficat sub formă de hepatocite cu aspect în sticlă mată sau poate fi evidenţiat prin metode imunohistochimice.

Ciroza virală de tip non A- non B reprezintă o altă categorie importantă de ciroze postnecrotice: deşi nu se cunoaşte exact frecvenţa participării virusurilor non A- non B la incidenţa acestui tip de ciroză. Probabil că multe cazuri de ciroză postnecrotică considerate criptogenetice aparţin acestui grup.

Ciroza lupoidă, autoimună şi criptogenetică sunt termeni desemnând ciroza care apare primitiv la femei tinere, în asociere cu bli autoimune. Globulinele serice sunt marcat crescute, incluzând anticorpi la factorul nuclear, muşchiul neted şi IgG (factorul reumatoid). Această afecţiune poate avea caracter de boală autoimună, dar nu se ştie dacă reprezintă o entitate complet deosebită de hepatita virală cronică activă.

Ciroza postnecrotică indusă de toxice şi medicamente nu prezintă trăsături clinice şi anatomo-patologice distincte faţă de cirozele produse de alţi agenţi, încât anamneza în vederea depistării etiologiei toxice sau medicamentoase are un rol important. Dintre medicamentele capabile să producă hepatita cronică activă şi ciroză post necrotică fac parte: oxifenisatina, metildopa şi izoniazidul.

EVOLUŢIA CLINICĂ A CIROZEI POSTNECROTICE corespunde etapei finale a hepatopatiilor cu dezvoltarea hipertensiunii portale, eficienţei şi a insuficienţei hepatice. Această ciroză se poate complica cu un hepatocarcinom, care apare mai ales în ciroza determinată de infecţia cu virus B.

3. CIROZA ASOCIATĂ CU HEMOCROMATOZĂ (CIROZĂ PIGMENTARĂ)

Ciroza pigmentară se însoţeşte de un aspect fibros cicatriceal al ficatului, similar celui din stadiile avansate ale abuzului de alcool, de care însă se deosebeşte prin culoarea brun ciocolatie şi prin depozitele masive de hemosiderină. Pigmentul este prezent nu numai în citoplasma hepatocitelor, dar şi în celulele Kupffer, epiteliul canalelor biliare şi ţesutul cicatriceal. Manifestările clinice se datorează nu numai cirozei, dar şi diabetului, frecvent prezent în hemocromatoză. La mulţi bolnavi însă, predomină semnele de insuficienţă hepatică sau de hipertensiune portală. Hepatocarcinomul apare la 7 - 22% din bolnavii cu hemocromatoză.

Scanned with OKEN Scanner

Boala Wilson

Boala Wilson reprezintă o eroare înnăscută în metabolismul cuprului, fiind caracterizată prin ciroza hepatică asociată cu modificări degenerative progresive cerebrale şi inelul Kayser-Fleischer (degenerescenţa hepato-lenticulară). Cuprul începe să se acumuleze în ficat din copilărie, dar semnele hepatice apar rareori înainte de vârsta de 6 ani. Efectele neurologice se instalează încă mai târziu. Creşterea cuprului este toxică pentru ficat, creier, rinichi, ochi şi alte organe. Depozitele de cupru din ochi se găsesc în membrana lui Descemet la limbul corneean dând inelul Kayser-Fleischer, patognomonic pentru boala Wilson.

Anatomo-patologic: macroscopic se observă de obicei o ciroză macronodulară. Microscopic, leziunile debutează cu acumularea intracitoplasmatică de trigliceride şi balonizarea nucleilor care se încarcă cu glicogen. Proliferarea conjunctivă spre fibroză este variabilă. Pot apare infiltrate limfocitare asociate cu fibroză în spaţiile porte. În alte cazuri se observă aspectul unei hepatite cronice active care poate evolua spre ciroză macronodulară sau poate trece brusc într-o hepatită activă fulgerătoare cu prezenţa de corpi hialini Mallory. În stadiile precoce, mitocondriile hepatocelulare sunt polimorfe, prezentând şi modificări nespecifice. Electronooptic se observă acumulări de cupru în lizozomi.

Odată stabilit diagnosticul de boală Wilson, este necesară investigarea rudelor bolnavului pentru depistarea eventualelor cazuri de boală Wilson asimptomatică. Recent, au fost identificate aspecte de boală Wilson care apar sub formă de ciroză infantilă, sau de hepatite acută sau cronică activă, uneori asociate cu tulburări hematologice, hipersplenism şi hipertensiune portală.

4. **CIROZELE BILIARE**

Cuprind două forme clinice şi anatomopatologice: 1. ciroza **secundară,** obstructivă şi/sau infecţioasă şi 2. **ciroza biliară primitivă**.

1. **Ciroza biliară secundară** este consecutivă obstrucţiei extra şi intrahepatice a căilor biliare, asociată sau nu cu infecţia ascendentă a arborelui biliar. Cauzele cele mai frecvente sunt: calculii, neoplasmele (de cap de pancreas, de ampulă Vater sau de căi biliare extrahepatice), atrezia biliară sau strictura căilor biliare extrahepatice. În stadiile precoce, staza biliară este predominant centrolobulară. O creştere a ţesutului conjunctiv portal apare după 1 - 2 luni. Se pot observa lacuri biliare în special la periferia lobului şi necroză hepatocelulară. În obstrucţiile de lungă durată, ficatul este de aspect cirotic fin nodular.

2. **Ciroza biliară primitivă** (Ciroză hipertrofică cu icter, Hanot) este o afecţiune hepatică cronică atingând de predilecţie femeile de vârstă medie, cu evoluţie insidioasă. Icterul apare la 6 luni - 2 ani.

Etiologia este necunoscută, dar se presupune o cauză autoimună. Ciroza biliară primitivă se asociază frecvent cu boli imunologice, precum sindromul Sjögren. Sunt constant prezente titruri înalte de autoanticorpi (antinucleari, muşchi neted şi mitocondriali) atât în crioza biliară primară cât şi în hepatita cronică activă, sau în unele forme de ciroză, de etiologie necunoscută. Nu există

Scanned with OKEN Scanner

o corelaţie între titrurile de anticorpi şi severitatea cirozei. Titrurile de anticorpi sunt negative în ciroza alcoolică, hemocromatoză, boala Wilson şi colangita sclerozantă, sugerând că anticorpii nu reprezintă un răspuns secundar la produşii eliberaţi de hepatocitele sau celulele căilor biliare lezate. Imunitatea celulară este de asemenea alterată, încât limfocitele T sensibilizate pot juca de asemenea un rol în apariţia leziunilor din ciroza biliară primitivă.

Morfologia cirozei biliare primitive este caracteristică. Ficatul este mărit şiverde. În stadiile precoce, capsula hepatică este netedă; mai târziu apare aspectul cirozei micronodulare. Microscopic, aspectul caracteristic constă dintr-o leziune granulomatoasă progresivă cu dispariţia căilor biliare septale şi interlobulare. Au fost descrise 4 stadii evolutive: stadiul I caracterizat prin leziuni inflamatorii granulomatoase cu limfocite, histiocite, plasmocite, rare eozinofile şi celule gigante multinucleate de tip Langhans, în jurul căilor biliare. Epiteliul căilor biliare apare tumefiat, eozinofil, uneori cu necroze. Se pot găsi infiltrate inflamatorii între lobulii hepatici precum şi colestază centrală. În stadiul II se constată proliferare canaliculară, fibroză şi inflamaţie. Aspectele granulomatoase sunt mai puţin frecvente, dar leziunile sunt mai extinse, curpinzând majoritatea spaţiilor porte. În stadiul III, reacţia inflamatorie diminuă, în timp ce septurile colagene se extind din spaţiile porte între şi în jurul lobulilor hepatici. În stadiul IV apare o reducere numerică a canalelor biliare, concomitent cu aspecte regenerative hepatice şi infiltrate inflamatorii. Incluzii hialine intracitoplasmatice similare cu hialinul alcoolic apar în 25% din cazuri.

Modificările ultrastructurale - considerate caracteristice în diagnosticul cirozei biliare primitive - constau din: structuri filamentoase intracitoplasmatice, tumefierea mitocondriilor, transformarea veziculară a reticulului endoplasmic granular cu scăderea ribozomilor, diminuarea până la dispariţie a microvililor, ruperi ale bazalei căilor biliare.

Ciroza biliară primitivă se însoţeşte de: xantoame cutanate, prurit, icter care se intensifică în perioada finală, steatoree (prin scăderea fluxului biliar în intestin), osteoporoză şi osteomalacie prin malbsorbţia vitaminei D şi a Ca. Hipertensiunea portală poate apare precoce. În faza finală se instalează treptat insuficienţa hepatică.

5. CIROZE MIXTE ŞI CRIPTOGENETICE

Deficienţa hepatică în alfa-1-antitripsină reprezintă o tulburare metabolică moştenită, care, deşi rară, reprezintă cauza unui număr semnificativ de hepatopatii cronice şi ciroze la copil, uneori chiar şi la adult. Afecţiunea se asociază cu emfizemul panacinos cu debut precoce.

Copii homozigoţi prezintă în perioada neonastală un icter prelungit care evoluează cu *tabloul clinic de hepatită neonatală.* O parte din aceşti copii dezvoltă cu timpul *o ciroză.* Circa 50% *din cirozele infantile au la bază o lipsă a alfa-1-antitripsinei.*

Patogenia leziunilor hepatice în deficienţa de alfa-1-antitripsină nu este cunoscută.

Morfopatologic, se observă colestază intrahepatică cu necroze unicelulare, realizând un tablou asemănător fie unei *hepatite neonatale,* uneori cu celule

Scanned with OKEN Scanner

gigante, fie unei *colangite* asociate cu *proliferare colagenă şi canaliculară.* Leziunea caracteristică constă în prezenţa unor incluzii rotunde, eozinofile, intens PAS pozitive, rezistente la diastază, situate aproape exclusiv în hepatocitele de la periferia lobului. Inhibitorul proteazelor poate fi evidenţiat imunohistochimic. Electronooptic, picăturile de alfa-1-antitripsină apar ca depozite amorfe, dense la fluxul de electroni situate în cisternele dilatate ale reticulului endoplasmic.

În ficatul cirotic, incluziile de alfa-1-antitripsină sunt prezente în special la periferia insulelor de ţesut hepatic. Tabloul cirozei este completat prin benzi conjunctive dense, sărace în celule. Macroscopic se observă aspecte variate, de la tipul micro la cel macronodular. Pot apare şi fibroze pancreatice.

6. CIROZA CARDIACĂ

În insuficienţa cardiacă de lungă durată, staza prelungită şi leziunile distrofice determină fibroză centrolobulară cu instalarea cirozei (sau fibrozei) cardiace. Nu se însoţeşte de hipertensiune portală şi nici de insuficienţă hepatică.

7. CIROZA SIFILITICĂ

Ciroza sifilitică poate apare atât în sifilisul congenital cât şi în cel dobândit. În sifilisul congenital, ficatul este grav lezat. Macroscopic, ficatul apare mărit, palid, de consistenţă mult crescută *(ficat silex).* Microscopic, se observă o scleroză difuză peri şi intralobulară care disociază traveele hepatice. Lobul hepatic este asemănător unui mozaic format din resturi de travee şi celule izolate în ţesutul scleros.

Metodele de impregnare argentică (Levaditi, Manouélian, Fontana Tribondeau) evidenţiează un număr mare de treponeme. Uneori se observă gome miliare. Leziunea microscopică constă dintr-o hepatită interstiţială cronică difuză ducând în final la *ciroza monocelulară* (Charcot).

În sifilisul dobândit, ficatul are suprafaţa brăzdată de şanţuri adânci provenite prin cicatrizarea mutilantă a gomelor sifilitice. Marginea anterioară ascuţită prezintă incizuri profunde. Sub acţiunea cicatricilor mutilante apar lobuli grosolani; unele porţiuni din ficat se pot detaşa prezentându-se ca lobi aberanţi care simulează la examenul clinic tumori pediculate. Rezultă aspectul caracteristic de *ficat lobat* sau *ficat legat în sfori.* Microscopic se observă ţesut cicatriceal infiltrat cu limfocite şi plasmocite, gome active sau vindecate.

C. CONSECINŢELE CIROZELOR

1. TULBURĂRILE CIRCULAŢIEI INTRAHEPATICE - CIRCULAŢIA COLATERALĂ

Compresia exercitată de nodulii de regenerare asupra ramurilor intrahepatice ale venelor hepatice şi portale determină instalarea unui obstacol în scurgerea sângelui portal cu creşterea presiunii în sistemul venos portal. Sângele portal va fi dirijat hepatojugal prin anastomozele preexistente dar puţin eficiente către venele mari din torace şi abdomen. Cel mai important circuit de ocolire se face prin venele gastrice stângă şi dreaptă şi cercul venos al cardiei spre venele esofagiene inferioare şi de aici spre vena cavă. Un alt

Scanned with OKEN Scanner

circuit de ocolire are loc prin venele ombilicale recanalizate, venele peretelui abdominal anterior, venele epigastrice şi venele iliace către teritoriul cavei. Prin creşterea presiunii în circuitele venoase de ocolire (a ficatului) apar *dilataţii varicoase*. Cele mai importante sunt varicele esofagului şi ale fornixului a căror rupere poate duce la hemoragii mortale. Venele dilatate ale peretelui abdominal sunt denumite "cap de meduză".

O altă consecinţă a creşterii presiunii în circulaţia portală este *splina de stază* (splenomegalia congestivă). Alte urmări pot fi: trombozele venei porte, ale venelor mezenterice şi ale venei splenice.

2. **ASCITĂ**

În producerea ascitei un rol important îl are hiperproducţia de limfă hepatică, al cărei drenaj este împiedicat datorită nodulilor de regenerare hepatică, ceea ce determină un curent de limfă de pe suprafaţa ficatului în cavitatea abdominală. Alte cauze care contribuie la apariţia ascitei sunt: hipoalbuminemia (prin scăderea sintezei proteice hepatice), creşterea excreţiei de Na şi apă (datorită hiperaldosteronismului secundar) şi creşterea presiunii capilare (ca urmare a hipertensiunii portale), cu ieşirea consecutivă a serozităţii din capilare în abdomen.

3. **INSUFICIENŢA HEPATICĂ - COMA**

Sunt urmările leziunilor parenchimului hepatic.

4. **CAUZE FRECVENTE DE MOARTE**

Sunt reprezentate de: 1) hemoragii prin ruperea varicelor esofagiene; 2. tromboza portală; 3) carcinomul hepatic apărut pe terenul cirozei.

VIII. TUMORI ŞI LEZIUNI PSEUDOTUMORALE HEPATICE

În ficat, leziunile metastatice sunt mult mai frecvente decât tumorile primitive. Aproximativ 1% reprezintă tumori primitive hepatice dar circa 30-50% din bolnavii cu neoplazii cu alte localizări decât cele hepatice prezintă metastaze la nivelul ficatului.

TUMORI BENIGNE ŞI LEZIUNI PSEUDO-TUMORALE ALE EPITELIULUI HEPATIC

CHISTE

Chistele hepatice sunt de trei feluri: congenitale, solitare şi hidatice.

Chistele congenitale apar probabil prin defecte de dezvoltare în formarea căilor biliare. Variază ca dimensiuni de la câţiva mm la mai mulţi cm; sunt situate superficial, conţin un lichid clar sau slab colorat. Microscopic sunt delimitate de un epiteliu cubaidal. Se pot asocia cu rinichiul polichistic congenital.

Chistul solitar neparazitar poate atinge un diametru de 15 - 20 cm. are un conţinut seros. microscopic, peretele este format din ţesut conjunctiv, compact, bine vascularizat. Este tapetat de un epiteliu cubico-cilindric, uneori dificil de identificat.

Scanned with OKEN Scanner

Chistul hidatic este produs de viermele adult, Echinococcus granulosus. Parazitul (3 - 6 mm lungime) se ataşează la mucoasa intestinului subţire al gazdei definitive (câine, lup sau alte carnivore). Ouăle sunt eliminate prin fecale care sunt ingerate de gazdele intermediare (oaie, viţel, arici sau om). La om, boala se transmite de la un câine infectat, în special câinele ciobănesc. Atunci când ouăle sunt înghiţite de gazda intermediară, embrionul hexacant este eliberat în duoden, străbate peretele duodenal şi pătrunde în venule, de unde se localizează în ficat. Aici, embrionii dezvoltă chistul hidatic care conţine numeroşi scolecşi care reprezintă viitorul cap al viermelui adult.

Chistul hidatic prezintă un strat extern elastic, laminar şi un strat germinal intern. Creşte treptat ajungând la dimensiuni de 10 - 20 cm diametru. Conţine un lichid clar. Stratul germinal produce numeroase papile care devin vezicule pediculate conţinând scolecşi. Aproximativ 70% din chistele hidatice apar în ficat, majoritatea în lobul drept. Circa 25% din bolnavii infestaţi cu Echinococcus nu prezintă semne clinice evidente. Chistul hidatic se poate infecta secundar dând tabloul clinic al unui abces hepatic. Alteori, se colabează, se fibrozează şi se calcifică. Pătrunderea lichidului din chist în circulaţie produce eozinofilie şi manifestări alergice ca urticarie şi edem angioneurotic. Pot apare implantări difuze peritoneale sau pleurale în cazul ruperii unor chiste hidatice situate subperitoneal sau subpleural. Diagnosticul de boală hidatică hepatică este sugerat de prezenţa unei mase abdominale palpabile, verificată sonografic, scintigrafic sau la tomografie computerizată. Diagnosticul trebuie confirmat serologic.

Adenomul de căi biliare apare ca un nodul ferm albicios cenuşiu situat sub capsula hepatică. Microscopic, se observă structuri canaliculare într-o stromă fibroasă. Nu are semnificaţie clinică, dar în cazul când se găseşte incidentul la o laparoscopie, poate fi confundat macroscopic şi pe secţiuni la congelaţie (intraoperator) cu o metastază de adenocarcinom.

TUMORI ŞI LEZIUNI PSEUDOTUMORALE DE ORIGINE VASCULARĂ

Hemangiomul cavernos este o leziune circumscrisă, de culoare roşie închisă de la câţiva mm la mai mulţi cm, proeminentă sau localizată profund în ficat, de aspect spongios. Microscopic se găsesc spaţii mari pline cu sânge, delimitate de un endoteliu unistratificat, separate prin ţesut conjunctiv mixomatos. Este de obicei asimptomatic, constituind o descoperire necroptică. Rareori are semne clinice, în special la femeile multipare, posibil ca urmare a creşterii estrogenilor circulanţi în cursul sarcinii. Rareori un hemangiom se poate rupe în cavitatea peritoneală constituind o urgenţă chirurgicală.

Hemangioendoteliomul infantil este o leziune congenitală, vizibilă la naştere sau în primele 6 luni de viaţă, evidenţiată prin mărirea de volum a ficatului. Apare în special la prematuri. Macroscopic, ficatul prezintă noduli multipli, roşii de 1,5 - 2 cm diametru. Microscopic se observă canale vasculare anastomizate, tapetate de celule endoteliale hipercrome. Foarte rar se poate maligniza.

Scanned with OKEN Scanner

Limfangiomatoza chistică poate cuprinde ficatul, splina şi scheletul. Prognosticul este grav. Ficatul conţine foarte numeroase spaţii, delimitate de un endoteliu, pline cu un material eozinofil.

TUMORI BENIGNE HEPATOCELULARE ŞI LEZIUNI TUMORAL-ASEMĂNĂTOARE

Adenomul hepatocelular este o tumoră rară, care apare predominant la femei între 20 - 40 de ani. În ultimul timp, frecvenţa pare în creştere, posibil în legătură cu folosirea contraceptivelor orale. Macroscopic apare ca un nodul izolat cu diametrul de peste 5 cm; dar se pot găsi şi adenoame multiple. Acestea din urmă sunt mai frecvente la bolnavii cu boală Gierke, dar regresează când se tratează hipoglicemia. Adenoame hepatice multiple care se pot maligniza se constată şi la copii cu tirozinemie. Au o consistenţă moale şi o culoare portocalie sau gălbuie. De obicei este incomplet eliminat printr-o capsulă subţire. Microscopic se observă trabecule groase sau cordoane de hepatocite mature cu discretă anizocorie. Nu se constată mitoze sau atipii. Bila poate fi prezentă în canaliculi. Frecvent se găsesc zone de infarct şi hemoragii. O caracteristică esenţială este lipsa completă a canalelor biliare. Diagnosticul diferenţial între un adenom şi un hepatocarcinom bine diferenţiat poate fi dificil; invazia vaselor sanguine pledează pentru un hepatocarcinom.

Adenoamele hepatice produc adesea dureri abdominale acute frecvent însoţite de şoc datorită hemoragiei intraperitoneale, consecutive ruperii tumorii.

Hiperplazia nodulară focală (sau "ciroza focală") reprezintă o leziune nodulară izolată cu un diametru sub 5 cm, înconjurată de parenchim hepatic normal. este localizată frecvent lângă marginea liberă a ficatului, uneori ataşată printr-un pedicul subţire. Deşi neincapsulată, comprimă ţesutul hepatic adiacent. La secţionare se observă noduli multipli separaţi prin benzi de scleroză. Microscopic, aspectul este asemănător nodulului cirotic. Ţesutul fibros conţine infiltrate limfocitare, o proliferare marcată de canalicule biliare precum şi vase sanguine cu pereţii îngroşaţi. Natura şi etiologia sunt necunoscute. S-a sugerat că ar reprezenta fenomene reparatorii sau regenerative prin anomalii de irigaţie sanguină sau un hamartom. Este mai frecventă la femeile sub 40 de ani. Apare şi la copii, unde poate ajunge la dimensiuni mari, palpabile. Torsionarea pediculului poate da dureri abdominale şi hemoragii în peritoneu. Unele date din literatură sugerează o creştere a frecvenţei hiperplaziei nodulare focale după folosirea contraceptivelor orale, consecutive modificărilor vasculare produse de aceste preparate.

TUMORI MALIGNE HEPATICE

Majoritatea tumorilor maligne hepatice sunt de origine epitelială, fiind reprezentate de carcinomul primar. Sarcoamele cu originea în vasele sanguine sau în stroma conjunctivă constituie raritaţi.

Cancerele eptieliale hepatice se clasifică în patru tipuri microscopice: 1. carcinomul hepatocelular (hepatocarcinomul); 2. carcinomul de căi biliare (colangiocarcinomul); 3. forme mixte sau hepatocolangiocarcinoame; 4. carcinomul fibrolamelar.

Scanned with OKEN Scanner

HEPATOCARCINOMUL

Etiologie. Cel mai important factor etiologic al hepatocarcinomului este ciroza hepatică, circa 77% din carcinoame apărând în ficatul cirotic. Tendinţa de cancerizare nu este identică pentru toate tipurile de ciroză: astfel, ciroza cu tirozinemie are o mare frecvenţă de cancerizare, dar reprezintă o afecţiune rară; altele, ca atrezia căilor biliare şi colestaza familială prezintă o evoluţie foarte rapidă spre ciroză cu supravieţuire scurtă, ceea ce nu mai permite apariţia hepatocarcinomului. Bolnavii cu ciroză alcoolică au o speranţă de viaţă mai scurtă decât cei cu ciroză virală B, ceea ce explică şi diferenţele de incidenţă ale hepatocarcinomului în cele două tipuri de ciroză.

Se consideră în prezent că hepatita virală B reprezintă cea mai importantă cauză de carcinogeneză hepatică. Datele epidemiologice din Hong Kong, Japonia, Filipine şi SUA arată că 40 - 50% din bolnavii care decedează cu ciroză virală de tip B prezintă şi carcinom hepatocelular. Frecvenţa hepatocarcinomului la indivizii HB_sA_g pozitivi este de 1158:100 000 în comparaţie cu numai 5:100 000 la cei HB_sA_g negativi. Studii recente au detectat încorporarea ADN-ului hepatitei virale B în ADN-ul carcinomului hepatocelular. Unii bolnavi cu hepatocarcinom, fără probe serologice de hepatită B prezintă ADN-B viral încorporat în ADN-ul tumoral.

Hepatocarcinomul apare mult mai rar în ciroza alcoolică decât în alte tipuri de ciroză, dar, deoarece ciroza alcoolică este mult mai frecventă în SUA şi Europa decât în alte forme de ciroză, reprezintă terenul pe care apare cel mai mare număr de hepatocarcinoame. În cazul când bolnavul cu ciroză întrerupe consumul de alcool, prelungindu-şi astfel viaţa, are mai multe şanse să dezvolte un hepatocarcinom.

Aflatoxina, micotoxina produsă de Aspergillus flavus, este un carcinogen hepatic puternic pentru şobolan, păsări şi peşti. Ciuperca creşte pe grâul, mazărea şi soia impropriu păstrate (în locuri umede). Studiile epidemiologice au indicat o corelaţie între conţinutul în aflatoxină din hrană şi incidenţa hepatocarcinomului în unele zone din Africa şi Asia de sud-est, ceea ce confirmă rolul aflatoxinei în apariţia *acestui carcinom.*

Obstrucţia membranoasă a venei cave este o afecţiune rară în Europa şi SUA dar frecventă în Orient şi în Africa de Sud, care se însoţeşte în 47% din cazuri de hepatocarcinom. Obstrucţia în fagure a cavei îşi are originea în viaţa intrauterină, dar nu este recunoscută clinic decât la adult.

Morfopatologic, hepatocarcinomul se prezintă macroscopic sub 3 forme: a) tumoră masivă solitară care înlocuieşte un lob sau chiar mai mult de jumătate din ficat; b) noduli multipli răspândiţi în tot ficatul, practic identici cu metastazele tumorale; c) infiltrativ-difuză, uneori foarte dificil de diferenţiat de ciroza subiacentă. Nu este clar dacă nodulii multipli reprezintă diseminarea unui focar iniţial sau un carcinom multicentric. În toate cele 3 forme, tumora este gălbui-albicioasă, cu zone de culoare verzuie datorită bilei. În toate cazurile ficatul este mărit. În forma multinodulară, nodulii ajung la diametrul de până la 5 cm. Hemoragiile şi necrozele sunt foarte frecvente, mai ales în forma solitară. Deseori, hepatocarcinomul invadează venele hepatice, fiind una din cauzele sindromului Budd-Chiari.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic, celulele hepatocarcinomului sunt mai mult sau mai puţin asemănătoare hepatocitelor. Când tumora este bine diferenţiată, celulele formează bilă şi au tendinţa să se dispună în cordoane, uneori separate prin sinusoide. Prezenţa bilei reprezintă un semn important de diagnostic microscopic. Intracitoplasmatic se poate găsi un matrial hialin asemănător hialinului alcoolic Mallory. Hepatocarcinoamele mai puţin bine diferenţiate sunt compuse din celule mari, anaplazice, cu citoplasmă abundentă şi nuclei multipli, frecvent în mitoză. Rareori celulele tumorale sunt fuziforme. stroma cnjunctivă a hepatocarcinoamelor este extrem de redusă. Este important de subliniat că funcţiile hepatice sunt puţin afectate în hepatocarcinom. Dozarea alfa-fetoproteinei este uneori utilă, deoarece la 70% din bolnavii cu hepatocarcinom apar valori crescute, de peste 1000 ng/ml (normal = 30 ng/ml). Durata de supravieţuire a bolnavilor cu hepatocarcinom nu depăşeşte 6 luni din momentul diagnosticării.

COLANGIOCARCINOMUL

Apare din căile biliare intrahepatice (colangiocarcinomul periferic) sau, mai frecvent, din căile biliare mari de la hilul hepatic (colangiocarcinomul hilar). Microscopic este un adenocarcinom, uneori slab diferenţiat. Poate fi de tip mucosecretant. Celulele tumorale nu formează bilă, dar pigmentul biliar poate fi prezent în tumoră datorită distrugerii căilor biliare prin extinderea neoplazică. Diferenţierea colangiocarcinomului multicentric de un adenocarcinom metastazat în ficat este foarte dificilă.

Etiologic, colangiocarcinomul apare după injecţii cu torotrast, infestarea cu Clonorchis sinensis, hemocromatoză şi la bolnavii cu colită cronică ulcerativă (la care riscul de cancerizare hepatică este de 10 ori mai mare decât la normal). Circa 25% din colangiocarcinoame sunt asociate cu ciroza.

Colangiocarcinomul hilar are o creştere mai lentă, numai 15% din bolnavi având metastaze la necropsie şi o evoluţie mai îndelungată, uneori de circa 3 ani.

CARCINOMUL FIBROLAMELAR

Reprezintă o tumoră relativ rară. Sinonime: carcinom hepatocelular poligonal, Oncocitom fibrolamelar. Apare la adolescenţi şi adulţi tineri. Macroscopic, formează o masă solitară, bine demarcată, dură. La secţiune este divizată în lobuli prin fibre conjunctive. Microscopic, constă din cordoane şi noduli de celule tumorale, separate prin benzi de ţesut conjunctiv. celulele tumorale sunt mari şi poligonale, cu un nucleu central vezicular şi nucleol unic. Citoplasma este eozinofilă şi granulară. Mitozele sunt rare. La microscopul electronic se constată numeroase mitocondrii, tumefiate şi criste deformate. Concentraţia alfa-fetoproteinei este normală. Bolnavii nu prezintă hepatita B sau ciroză. Tumora se tratează chirurgical. Prognosticul este mult mai bun decât al carcinomului hepatocelular, circa 60% din bolnavi fiind în viaţă după 5 ani.

TUMORILE METASTATICE

Reprezintă cea mai frecventă leziune neoplazică hepatică. Sediile tumorilor maligne primare care metastazează în ficat sunt: tractul gastrointestinal (în special colonul), mamela şi plămânul. Celulele neoplazice invadează ficatul prin: vena portă, artera hepatică, limfaticele hilului sau prin extensie directă. Metastazele se dezvoltă de obicei în sinusoide.

Scanned with OKEN Scanner

Macroscopic, ficatul este mult mărit de volum cu noduli multipli, cenuşii sau albi, necrozaţi, hemoragici sau cu mucus. Datorită necrozei, nodulii prezintă o zonă centrală deprimată sau ombilicare. Ombilicarea este caracteristică metastazelor, neapărând practic niciodată în carcinomul hepatocelular. Microscopic nu este totdeauna posibil de stabilit sediul primar al tumorii metastazante în ficat. Chiar în cazurile cu metastaze masive, alteraţiile biochimice pot fi reduse. În metastazele hepatice multiple, puncţia bioptică hepatică dă rezultate pozitive în 60% din cazuri.

COLECISTUL ŞI CĂILE BILIARE

MALFORMAŢII ŞI TULBURĂRI DE DEZVOLTARE

Numeroase tulburări de dezvoltare ale căilor biliare extrahepatice şi ale arterelor acestora sunt de obicei asimptomatice, putând avea însă implicaţii în chirurgia colecistului. Anomaliile colecistului cuprind: absenţa, dedublarea şi prezenţa de ţesut heterotop. Agenezia poate fi asociată cu simptome sugerând o colecistită. Ţesutul heterotopic este aproape totdeauna însoţit de inflamaţie şi litiază. Cel mai frecvent se găseşte ţesut gastric, dar s-a constatat şi prezenţa de ţesuturi provenite din: suprarenale, pancreas şi tiroidă.

Un grup de afecţiuni cu patogenie înrudită, denumite colangiopatie obstructivă infantilă cuprinzând atrezia biliară, chistul coledocian şi hepatita neonatală fac parte dintr-un proces progresiv, dobândit care are loc postnatal.

AFECŢIUNI DOBÂNDITE

COLELITIAZA

Reprezintă formarea de calculi în căile biliare, majoritatea calculilor fiind situaţi în colecist. Frecvenţa litiazei biliare este apreciată la 10 - 20% din populaţia adultă, dar incidenţa creşte cu vârsta, atingând maximul în decadele a 6-a-7-a. Femeile sunt afectate de circa patru ori mai mult decât bărbaţii.

PATOGENIE ŞI TIPURI DE CALCULI.

Există un risc crescut de calculoză biliară la bolnavii cu: afecţiuni ileale sau cu rezecţii ileale, la femeile tratate cu estrogeni pentru simptome de postmenopauză, în by-passul intestinal pentru tratamentul obezităţii morbide, în diabet şi obezitate.

În apariţia calculozei intervin trei factori: 1. anomalii în compoziţia bilei; 2. staza şi 3. infecţia care se potenţează reciproc. Se consideră că **anomaliile**

Scanned with OKEN Scanner

în compoziţia bilei joacă rolul cel mai important. Astfel, bila se suprasaturează cu colesterol, datorită elaborării unei bile anormale de către ficat. Un rol important îl joacă de asemenea sărurile biliare şi lecitina. Colesterolul nefiind hidrosolubil, este menţinut în soluţie prin formarea de micelii care au un nucleu central colesterolic, înconjurat de un strat hidrofil format din săruri biliare şi lecitină. Formarea calculilor are loc în trei etape: 1. apariţia unei bile suprasaturate în colesterol; 2. nuclearea (iniţierea formării calculilor); 3. creşterea calculilor. Supersaturaţia bilei cu colesterol apare în creşterea secreţiei de colesterol, reducerea secreţiei de fosfolipide.

Inflamaţia şi infecţia joacă un rol mai mic dat fiindcă litiaza poate apare şi în absenţa inflamaţiei. **Staza biliară** predispune la infecţii şi favorizează creşterea resorbţiei de apă. Concentrarea bilei permite acumularea de mucoproteine din epiteliul biliar.

TIPURI DE CALCULI BILIARI

1) Calculi de colesterol: apar de obicei unici, sunt ovoizi cu diametrul mare de 5 - 6 cm. Au o culoare cenuşiu-gălbuie; la secţionare prezintă o structură radiară, lucioasă, cristalină.

2) Calculi din bilirubinat de calciu (calculii pigmentari): apar prin a) secreţie excesivă de bilirubin-diglucuronid, de exemplu în anemii hemolitice şi anemia pernicioasă şi b) transformarea extrahepatică a pigmenţilor biliari normali într-un precipitat insolubil, sub acţiunea betaglucuronidazei produsă de microbi şi paraziţi. Au o formă de arşice de culoare negricioasă de 0,5 - 1 cm.

3) Calculi din carbonat de calciu: sunt cei mai rari. Sunt cenuşii -albicioşi, de la un bob de nisip la forme poliedrice, faţetate cu diametrul până la 2 cm.

4) Calculi micşti şi combinaţi: reprezintă circa 90% din toţi calculii biliari. Calculii micşti conţin, în proporţii variate, toţi constituenţii calculilor; calculii combinaţi au porţiunea centrală sau straturile externe formate dintr-un singur constituent, restul calculului fiind format dintr-un amestec de constituenţi. Calculii micşti apar în număr mare, ocupă uneori tot colecistul, prezintă mari variaţii de mărime, nedepăşind 2 cm, sunt frecvent aglomeraţi luând o formă de dudă; se asociază adesea cu colecistita.

IMPLICAŢII CLINICE

În circa 80% din cazuri nu dau manifestări clinice dacă nu se asociază cu o colecistită acută. cea mai importantă consecinţă este obstruarea canalului cistic sau a coledocului. Odată intraţi în sistemul ductal, determină colica biliară severă, rezultând din contracţia spastică a musculaturii. Blocarea completă a canalului cistic duce la hidropsul vezicular; blocarea coledocului dă icterul mecanic. Diagnosticul diferenţial între un icter mecanic prin litiază sau prin neoplasm de cap de pancreas se bazează pe "legea lui Courvoisier" (supusă însă la numeroase excepţii): în obstrucţia litiazică, colecistul nu este destins, ci retractat, datorită asocierii cu o colecistită cronică; dimpotrivă, în obstrucţia neoplazică a coledocului, colecistul apare destins şi fără semne de inflamaţie cronică.

Obstrucţia calculoasă a cisticului sau coledocului predispune la infecţii bacteriene ale colecistului sau a căilor biliare (colangită) prin: stază, distensia sistemului biliar, perturbări ale drenajului limfatic şi aportului sanguin.

Scanned with OKEN Scanner

Rareori, în cazul asocierii litiazei cu inflamaţia colecistului, calculii pot eroda peretele colecistic şi pătrund în intestin dând *fistule colecisto-intestinale.* În cazul calculilor mari, fixaţi în intestin, poate apare excepţional un *ileus litiazic.*

Relaţia între litiaza biliară şi cancerul de colecist este controversată (vezi Tumorile maligne ale colecistului).

COLECISTITE

Colecistitele pot fi acute sau cronice.

Colecistitele acute acalculoase primare bacteriene sunt rare la adult. Mult mai frecvent, colecistita acută rezultă prin infecţii bacteriene secundare favorizate de litiază. Toxinele bacteriene circulante sunt capabile de a produce leziuni ale epiteliului colecistic, de exemplu în şocul toxic. La copil, colecistita acută este cel mai des acalculoasă; apare în: scarlatină, salmoneloze, leptospiroze.

Macroscopic, colecistul este mărit (de 2 - 3 ori) în tensiune, de culoare roşie sau cu zone hemoragice verzui-negricioase, subseroase. Seroasa este acoperită cu depozite de fibrină sau cu un exsudat supurativ. La deschidere, lumenul este umplut cu bilă tulbure conţinând fibrină sau cu puroi *(colecistită supurată sau empiem colecistic).* Calculii sunt prezenţi în 80% din cazuri. Peretele colecistic este îngroşat, de consistenţă crescută; la secţionare se scurge edem, lichid hemoragic sau puroi. Mucoasa este hiperemiată în cazurile uşoare sau verde-negricioasă, necrotică în cazuri severe *(colecistită gangrenoasă),* cu ulceraţii care pot pătrunde în perete, dând abcese pericolecistice sau peritonită generalizată.

Microscopic se constată: edem, infiltrat cu neutrofile, hiperemie, formare de abcese, necroză gangrenoasă, în funcţie de severitatea inflamaţiei. Uneori, depunerea de calciu în peretele colecistului determină apariţia vezicei calcificate sau "vezica de porţelan". Într-un număr necunoscut de cazuri, colecistita acută se cronicizează.

Colecistitele cronice apar rareori în absenţa litiazei (calculi de tip mixt sau combinat). Macroscopic, colecistul poate fi contractat, de mărime normală sau mărit. Seroasa este netedă şi lucioasă sau îngroşată prin fibroză. se pot găsi aderenţe fibroase, consecinţa unei inflamaţii acute preexistente. La secţionare, peretele colecistului este îngroşat, opac, cenuşiu, dur. În cazurile necomplicate, bila este clară, galben-verzuie, mucoidă. Calculii sunt prezenţi în 90% din cazuri. Mucoasa este de obicei păstrată, cu pliuri prezente, uneori îngroşate, de aspect trabecular ("vezică de luptă") în etapele iniţiale ale obstrucţiei coledocului. Alteori, în obstrucţii totale sau parţiale, mucoasa apare netedă, subţire, atrofiată. Microscopic, aspectele sunt variabile: în cazurile uşoare, apare un infiltrat limfo-histioplasmocitar subepitelial şi subseros. În etapele mai avansate se adaugă o creştere a ţesutului fibros subepitelial şi subseros. În cazurile cu evoluţie îndelungată, pertele este străbătut de cicatrici fibroase. Fibrele musculare sunt hipertrofiate, înconjurând diverticule ale mucoasei (sinusurile Rokitansky-Aschoff) apărute prin hernierea epiteliului. Alipirea faldurilor mucoasei dă aspectul de cripte epiteliale situate în grosimea peretelui *(colecistita glandulară).* Frecvent apar episoade acute

Scanned with OKEN Scanner

suprapuse pe inflamaţia cronică. În acest caz, colecistul este hiperemiat, edematiat, cu eroziuni ale mucoasei, acoperite de un exsudat fibrinopurulent, hemoragic.

Colesterolaza corespunde macroscopic aspectului de "veziculă fragă", deoarece depunerile focale de lipide pe mucoasa vezicei evocă seminţele gălbui de pe suprafaţa fragei. Patogenic este vorba fie de o absorbţie anormală a colesterolului din bilă de către celulele epiteliale, fie printr-o insuficienţă de secreţie colesterolică cu acumulare în mucoasă şi submucoasă. Macroscopic, mucoasa este presărată cu mici depozite gălbui. Microscopic, se constată mărirea şi distensia pliurilor mucoasei, cu aspecte de baghetă, pline cu histiocite poliedrice. Aceste celule au o citoplasmă reticulată, spumoasă prin încărcare cu lipide şi nuclei mici, rotunzi, tahicromatici. Nu se observă o reacţie inflamatorie. Afecţiunea dă foarte rar semne clinice şi nu predispune la colecistită. Rareori totuşi se asociază cu o colecistită.

Hidrops vezicular (mucocel colecistic): distensia colecistului printr-o secreţie clară, apoasă, mucinoasă. Apare în obstrucţia totală a canalului cistic. Macroscopic, colecistul este mărit, în tensiune, cu peretele subţire. Conţinut clar, mucinos. Microscopic, atrofia mai mult sau mai puţin marcată a epiteliului, peretele colecistic compus dintr-un strat conjunctiv subţire şi stratul muscular.

TUMORI

TUMORI BENIGNE ŞI PSEUDOTUMORI

Neoplasmele benigne ale colecistului şi coledocului sunt foarte rare: polipi adenomatoşi, adenomul vilos, chistadenomul. Au mai fost descrise: mioblastomul cu celule granulare, paraganglionul, granulomul eozinofil.

Mai frecvente decât tumorile adevărate sunt pseudotumorile care cuprind: polipii inflamatori şi polipii colesterolici. Aceştia din urmă sunt multipli şi gălbui, fiind formaţi din histiocite spumoase, acoperite de o mucoasă intactă. Se pot detaşa, devenind sediul formării de calculi.

O altă pseudotumoră constă dintr-un sistem complex de structuri tubulare înconjurate de fascicule musculare, situată în regiunea fundului colecistului. Când este bine delimitată are aspect macroscopic tumoral *(adenomiom)*. Poate fi difuză (adenomioză).

TUMORI MALIGNE

Carcinoamele de colecist şi căi biliare sunt situate pe locul cinci între tumorile maligne ale tubului digestiv. Prezintă o preponderenţă netă pentru sexul feminin (în raport de 4:1). Vârsta medie de apariţie este de 65 de ani. Deşi cauzele nu se cunosc, au fost sugeraţi mai mulţi factori posibil etiologici: calculii sunt prezenţi în 65 - 95% din veziculele biliare carcinomatoase. A fost implicat şi rolul carcinogenezei chimice în neoplaziile maligne ale colecistului, ţinând seama de aemănarea structurală a unor carcinogeni cunoscuţi cu acizii biliari. O incidenţă crescută şi un debut mai precoce al cancerului biliar a fost semnalat la muncitorii din industria cauciucului. S-a constatat de asemenea că pesticidele se excretă prin bilă. S-au incriminat şi factori genetici, ţinând seama de frecvenţa mai mare a acestei tumori la populaţia autohtonă

Scanned with OKEN Scanner

(indienii) din America, în comparaţie cu raritatea la populaţia Bantu. O frecvenţă crescută a fost constatată la bolnavii care suferiseră anterior operaţii de căile biliare, în speical colecistostomie. S-a observat de asemenea o asociere între colita cronică ulcerativă şi carcinomul colecistic. Este posibil ca şi infecţiile parazitare hepatice să aibă un rol favorizant al cancerului de căi biliare. O observaţie interesantă este că bolnavii cu colecistite cronice, de exemplu colecistita fibroasă (de porţelan) prezintă un grad crescut de malignitate.

Cancerul de colecist se localizează preferenţial la nivelul fundului vezicei biliare. Macroscopic se constată două aspecte: a) infiltrant, cu creştere difuză determinând îngroşarea marcată a peretelui şi b) papilar, localizat sau difuz, cu formaţiuni vegetante necrozate şi hemoragice. Litiaza coexistă în 80 - 90% din cazuri. Simptomele obstructive apar în tumorile localizate la colul vezicei. Cele cu sediul fundic rămân mult timp asimptomatice.

Microscopic, majoritatea cancerelor vezicii biliare sunt adenocarcinoame bine diferenţiate care secretă cantităţi variabile de mucină (în special sialomucină). Mai rar se pot observa aspecte neoplazice epidermoide prin metaplazia pavimentoasă a epiteliului colecistic.

Carcinomul colecistic evoluează în 5 stadii: stadiul I (carcinomul in situ şi leziuni intramucoase); stadiul II (invazia submucoasei); stadiul III (invazia întregului perete); stadiul IV (invazia peretelui şi a ganglionului cistic); stadiul V (invazia ficatului şi a altor organe).

Extinderea cancerului de colecist are loc pe căile: limfatică, vasculară, neurală, intraperitoneală şi intraductală (în ordine descrescândă).

Alte tumori maligne ale colecistului reprezintă rarităţi: rabdomiosarcomul embrionar (mai frecvent la copil), melanomul malign primitiv, carcinoidul.

Carcinomul căilor biliare şi a ampulei lui Vater: apare mai rar decât carcinomul colecistic. Sediile de localizare sunt în ordinea frecvenţei descrescânde: coledocul, în special porţiunea distală, joncţiunea canalelor cistic, hepatic şi coledoc, canalele hepatice, canalul cistic şi porţiunea duodenală a coledocului cuprinzând leziuni din regiunea periampulară. Aceste tumori sunt în general mici, cu puţine metastaze, posibil datorită faptului că, dând simptome obstructive precoce, sunt diagnosticate mai rapid decât neoplasmele colecistului.

Macroscopic apar ca îngroşări schiroase cenuşii, albicioase ale canalelor biliare cu stenozarea lumenului. Rareori se prezintă ca excrescenţe nodulare proiectate în lumen sau ca formaţiuni papilare arborescente. În regiunea ampulară, tumorile au aspectul unei formaţiuni rotunde, mici, rareori depăşind 2 - 3 cm, proeminente în duoden. Mucoasa duodenală supraiacentă este intactă dar rareori pot apare ulceraţii, explicând prezenţa hemoragiilor intestinale în carcinomul periampular. Carcinomul localizat la joncţiunea canalelor hepatice reprezintă o entitate distinctă (tumora Klatskin) caracterizată printr-o creştere lentă, metastazare tardivă şi un prognostic mai bun.

Microscopic, toate tumorile sunt de tip adenocarcinom, prezentând foarte rar aspecte de metaplazie epidermoidă. Frecvent proliferarea neoplazică este

Scanned with OKEN Scanner

înconjurată de o stromă conjunctivă abundentă. Clinic, bolnavii prezintă: colici biliare, icter, pierdere în greutate, tulburări digestive nespecifice. De menţionat că uneori icterul poate avea perioade de remisiune, în cazul când necroza tumorală restabileşte pasager trecerea bilei spre duoden.

PANCREASUL ŞI DIABETUL ZAHARAT

ANOMALII DE FORMĂ ŞI DEZVOLTARE

Pancreasul inelar apare prin lipsa de rotaţie a pancreasului ventral. Rezultă un inel de ţesut pancreatic care înconjoară a 2-a porţiune a duodenului. Este de obicei asimptomatic, dar uneori pot apare: obstrucţia duodenală, ulceraţii peptice, pancreatită.

Pancreasul ectopic: noduli mici de ţesut pancreatic, sub 1 cm diametru, gălbui, mobili, circumscrişi, localizaţi în submucoasă, situaţi în special în: duoden, stomac, jejun, diverticulul Meckel. Microscopic: ţesut pancreatic normal, adesea cu insule Langerhans.De obicei este asimptomatic. Rareori produce obstrucţie pilorică sau duodenală, ulceraţii şi hemoragii sau poate fi sediul unei neoplazii ectopice a insulelor Langerhans.

Fibroza chistică (boala fibrochistică) a pancreasului este o afecţiune ereditară caracterizată prin: creşterea vâscozităţii secreţiilor mucoase din pancreas, glandele intestinale, glandele traheobronşice, glandele salivare mucoase şi prin creşterea concentraţiei electroliţilor, în special Na şi Cl în secreţia glandelor sudoripare şi a parotidei. Boala este transmisă ca o trăsătură mendeliană recesivă cu consecinţe clinice numai la homozigoţi. Constituie cea mai frecventă boală ereditară în populaţia albă. Discutarea tradiţională a fibrozei chistice printre bolile pancreasului este improprie pentru că sunt lezate şi alte numeroase organe, nu numai pancreasul şi pentru că manifestările clinice majore sunt la nivelul plămânului. Termenul de mucoviscidoză nu este bine ales întrucât nu este vorba numai de o creştere a vâscozităţii mucusului ci de tulburări secretorii complexe în glandele salivare şi parotide.

Din punct de vedere biochimic, secreţiile mucoase prezintă un raport crescut fucoză/acid sialic şi un conţinut mai bogat în calciu. Secreţia sudorală are un conţinut crescut în NaCl, fenomen important utilizat în diagnosticul fibrozei chistice (testul transpiraţiei). Un alt factor al fibrozei chistice termolabil şi nedializabil inhibă motilitatea cililor în explante de trahee de iepure. Fibroblastele prelevate de la bolnavii cu fibroză chistică, cultivate în vitro elaborează un material metacromatic sub formă de granule intracitoplasmatice sau difuz.

Scanned with OKEN Scanner

Aspectele morfopatologice în boala fibrochistică rezultă prin modificările obstructive în diverse organe, produse de un mucus excesiv de vâscos.

Pancreasul este macroscopic normal în stadiile iniţiale. Mai târziu, în cursul evoluţiei bolii, apare o înlocuire cu ţesut gras a parenchimului pancreatic. Fibroza şi chistele sunt rareori marcante, macroscopic. Microscopic, atrofia acinilor şi fibroza interlobulară sunt aspecte caracteristice. Canalele din centrul acinilor sunt dilatate şi au lumenul plin cu concreţiuni lamelare eozinofile. Insulele pancreatice persistă până în etapele tardive ale bolii.

La 12 - 15% din nou-născuţii cu fibroză chistică apar *obstrucţii intestinale* prin meconiu vâscos impregnat cu calciu, urmate de volvulus şi perforaţii cu peritonită meconială. S-a remarcat totodată o frecvenţă crescută a ulcerelor peptice.

În cazurile tipice, *plămânul* prezintă o expansiune compensatorie anterioară, alternând cu zone de atelectazie posterioară. Bronhiile sunt dilatate, cu exsudat mucopurulent. Microscopic, leziunea pulmonară este o bronşită şi bronşiolită purulentă ducând la ectazii bronhice şi bronhiolare cu pneumonie peribronhiolară. Laringele, traheea şi bronhiile mari prezintă inflamaţie cronică adesea cu zone de metaplazie pavimentoasă. Glandele submucoase sunt dilatate cu conţinut bogat în mucus.

În *ficat* pot apare arii salate de fibroză portală şi proliferare canaliculară, uneori extinse cu aspect de ciroză biliară focală, ducând la hipertensiune portală cu ascită, splenomegalie şi varice esofagiene.

Deşi hipersecreţia de NaCl în transpiraţie este un element foarte important de diagnostic, leziunile microscopice ale glandelor sudoripare sunt extrem de reduse.

Frecvent se constată o azoospermie la adulţii postpuberali cu fibroză chistică, probabil prin discontinuităţi ale cordoanelor sexuale masculine. Numai 1 - 2% din adulţii post puberali sunt fertili.

PANCREATITELE

Inflamaţiile pancreasului reprezintă un număr mare de tablouri lezionale, de la pancreatita acută hemoragică, la pancreatita cronică recidivantă.

PANCREATITA ACUTĂ HEMORAGICĂ

Este o afecţiune extrem de gravă a adultului, cu debut brutal, de obicei după un prânz copios, abundent, agrementat cu alcool. Clinic, bolnavii prezintă dureri epigastrice violente şi stare de şoc. Amilaza şi lipaza serică sunt mult crescute. Mortalitatea este între 15 - 25%.

Macroscopic, în prima zi, pancreasul este tumefiat şi edematiat. După 1 - 2 zile, apar zone friabile de necroză şi hemoragii interstiţiale, care treptat confluează, înglobând pancreasul într-un hematom masiv care se extinde retroperitoneal. Se constată focare de necroză grasă peri şi intrapancreatice, în mezenter şi epiploon, de culoare gălbuie-albicioasă, izolate şi confluente, cu caracter păstos sau sfărâmicios şi impregnare calcară (citosteatonecroză cu aspect de "pete de spermanţet"). Cavitatea peritoneală conţine o cantitate

Scanned with OKEN Scanner

moderată de lichid tulbure, ruginiu, cu un conţinut bogat în amilază şi în globule lipidice (aspect de "supă de pasăre").

Microscopic se constată următoarele leziuni: distrugerea proteolitică a ţesutului pancreatic, necroza vaselor sanguine cu hemoragii consecutive, necroză lipidică prin acţiunea enzimelor lipolitice şi reacţie inflamatorie de însoţire. Cele mai caracteristice leziuni microscopice sunt zonele de necroză grasă care apar prin distrugerea enzimatică a adipocitelor peripancreatice: celulele grase vacuolizate îşi păstrează numai conturul membranei celulare, citoplasme fiind înlocuită cu un precipitat rozat, granular, opac, derivat prin hidroliza grăsimii. Glicerolul pus în libertate este resorbit, iar acizii graşi eliberaţi se combină cu calciul, proces denumit saponificare. Se constată totodată şi depozite amorfe de calciu. Între zonele de necroză se găsesc hemoragii şi infiltrate leucocitare. Tabloul microscopic se modifică de obicei după 3 - 4 zile datorită invaziei bacteriene, care determină necroze supurative sau formarea de abcese.

O complicaţie tardivă este dezvoltarea unui pseudochist constituit prin acumularea de lichid bogat în enzime, resturi necrotice şi sânge alterat, delimitat prin ţesut conjunctiv retroperitoneal, aderenţe ale viscerelor din abdomenul superior şi epiplonul mic.

Patogenie: modificările distructive ale pancreasului se datorează activării enzimelor proteolitice (tripsina şi elastaza) şi lipolitice şi eliberării lor în interstiţiul pancreatic. Tripsina şi elastaza determină necroza vaselor de sânge cu tromboze şi hemoragii consecutive. Lipaza eliberată interstiţial determină necroza ţesutului gras şi transformarea trigliceridelor în acizi graşi care se combină cu calciul din ţesutul interstiţial, dând săpunuri insolubile de calciu.

Experimental, se poate obţine pancreatită prin injectarea de bilă în canalul pancreatic la o presiune suficientă spre a determina ruperea sistemului ductal şi activarea enzimelor pancreatice. A apărut astfel ipoteza necesităţii "canalului comun" pentru secreţiile biliară şi pancreatică, care să favorizeze regurgitarea eventuală a bilei în canalul pancreatic (teoria refluxului biliar, Opie, 1901). În realitate la majoritatea indivizilor, canalul pancreatic şi coledocul se unesc, înainte de deschiderea în duoden. Mai mult, refluxul biliar are loc frecvent la normal, fără apariţia unor efecte patologice. **Se consideră că bila trebuie să ajungă cu presiune mare în canalul pancreatic spre a determina leziuni ale acinilor şi activarea enzimelor litice.** Obstrucţia canalului pancreatic prin calculi biliari poate de asemenea favoriza creşterea presiunii intraductale.

Asocierea cu alcoolismul cronic sugerează că alcoolul produce edem şi obstrucţie parţială a sfincterului Oddi, stimulând concomitent secreţia pancreatică. Au fost identificaţi anticorpi antipancreatici circulanţi la bolnavii cu pancreatită, dar nu este clar dacă au un rol etiologic în apariţia pancreatitei sau reprezintă un produs imunologic colateral, nespecific, după apariţia necrozei.

Patogenia leziunilor locale în pancreatita acută. Recent se consideră că activarea intrapancreatică a enzimelor digestive apare în celula acinară, ca rezultat al amestecului între zimogenii enzimatici digestivi şi hidrolazele

Scanned with OKEN Scanner

lizozomale, capabile să activeze tripsinogenul. Experimental, s-a obţinut pancreatită prin: alimentaţie cu metionina sau prin infuzarea cu ceruleină. Leziunile celulare, rezultând prin fuziunea între granulele de zimogen şi lizozomi reprezintă cea mai precoce manifestare a pancreatitei acute. Un rol important în patogenia pancreatitei acute îl joacă depunerea componentei C3 citolitice a complementului în pancreas, ceea ce ar determina primele leziuni celulare: edemul şi inflamaţia, care reprezintă aspectele cele mai frecvente ale formelor uşoare de pancreatită. Ulterior, pot apare necroze şi hemoragii. Este probabil că intervin şi perturbări ale microcirculaţiei care favorizează apariţia formelor severe.

Asocieri ale pancreatitei acute: 1. *Pseudochistele* care reprezintă colecţii extraductale de suc pancreatic, rezultând prin ruperea ductelor. Pot fi situate în pancreas, retroperitoneal şi peripancreatic. Conţin concentraţii mari de enzime pancreatice. 2. *Abcesul pancreatic* format din ţesut conjunctiv peripancreatic necrozat şi un conţinut bogat în enzime pancreatice, asociat cu o floră bacteriană abundentă. Este o complicaţie foarte gravă.

Răsunetul sistemic al pancreatitei acute. Pancreatita acută realizează "Sindromul insuficienţei organice multiple" care apare şi în: şocul septic post-operator, post-hemoragic, arsuri. Componenta principală este insuficienţa respiratorie (Sindromul de detresă respiratorie) însoţit de insuficienţă renală, hemoragii digestive, insuficienţă hepatică şi alte modificări sistemice. La nivelul plămânului se constată *o fază precoce* de 1 - 7 zile cu: edem interstiţial şi intra-alveolar, microatelectazii, hiperemie, hemoragii intra-alveolare, microtrombi hialini. *O fază tardivă* de 8 - 14 zile cu membrane hialine şi proliferarea pneumocitelor şi *faza finală* după 15 zile cu organizarea membranelor hialine şi fibroza interstiţială. Leziunile sunt similare celor din "PLĂMÂNUL DE ŞOC"

PANCREATITA CRONICĂ

Produce distrugerea progresivă a pancreasului, ca rezultat al atacurilor repetate de pancreatită subclinică. Boala apare frecvent la alcoolici şi, mai rar, la bolnavii cu afecţiuni ale căilor biliare. Hipercalcemia şi hiperlipidemia predispune de asemenea la pancreatită cronică. Pancreatita cronică nu este însă de obicei precedată de un episod de pancreatită hemoragică.

Patogenia nu este cunoscută: se consideră că alcoolismul cronic determină o creştere a secreţei proteice pancreatice cu obstrucţia canalelor. În unele forme intervin factori genetici sau malnutriţia, în cazul pancreatitei nealcoolice tropicale.

Morfologic, pancreasul este dur şi nodular cu zone de fibroză densă. (Atenţie, este foarte asemănător cancerului pancreatic!), pierderea ţesutului acinos şi insular, calcificări interstiţiale şi în canalele pancreatice, infiltrare limfoplasmocitară şi formare de pseudo-chiste. Distrugerea pancreasului duce în final la insuficienţa pancreasului exocrin şi la diabet.

Clinic, pancreatita cronică se caracterizează prin atacuri recurente de durere, repetabile la interval de luni sau ani, care devin treptat din ce în ce mai frecvente.

Scanned with OKEN Scanner

Leziuni pancreatice în boli sistemice. Dilatarea acinilor şi canalelor pancreatice are loc la 40 - 50% din bolnavii cu uremie. Structurile dilatate conţin un material granulocitar. Modificări microscopice în celulele acinoase pancreatice sunt prezente şi în insuficienţa cardiacă congestivă: celulele acinoase periferice sunt atrofiate, cu diminuarea granulelor de zimogen şi scăderea bazofiliei citoplasmatice, în timp ce celulele periinsulare au aspect normal. Leziunile sunt corelate cu staza în circulaţia venoasă pancreatică.

TUMORILE PANCREASULUI EXOCRIN

Chistadenomul: tumoră rară, mai frecventă la femei de vârstă medie sau avansată. Se localizează predominant în corpul şi coada pancreasului, mai rar în capul pancreatic.

Macroscopic: tumoră boselată, parţial sau total circumscrisă printr-o capsulă densă care progresează spre centru, compartimentând multilocular tumora.

Microscopic se descriu două variante: 1. tipul spongiform sau mirochistic, cu celule cuboidale, nemucosecretante, cu citoplasma clară bogată în glicogen, care delimitează spaţii chistice; 2. tipul macrochistic, cu celule înalte mucosecretante, dispuse multistratificat în formaţiuni papilare, în jurul unor chiste pline cu mucus. Este important de ştiut că stabilirea malignităţii acestei tumori este adesea imposibilă, deoarece pot apare metastaze la mulţi ani după operaţie.

Carcinoamele pancreatice se situează pe locul IV ca frecvenţă printre neoplaziile fatale. Se incriminează următorii factori, probabil etiologici: asocierea cu afecţiuni ale căilor biliare, fumatul, alcoolismul, consumul excesiv de proteine animale, raţiile calorice ridicate. Semnele clinice depind de sediul tumorii: localizarea la nivelul capului dă icter mecanic prin obstrucţia coledocului. Diagnosticul clinic al cancerelor localizate în corp şi coadă este dificil din cauză că semnele şi simptomele sunt puţine şi necaracteristice. Majoritatea bolnavilor cu cancer pancreatic mor în mai puţin de un an de la debutul simptomelor.

Aproximativ 70% din carcinoame apar la nivelul capului pancreatic. Carcinoamele corpului şi cozii sunt de obicei mai mari decât cele ale capului. Metastazele apar în: ganglionii limfatici regionali, ficat, plămân, peritoneu, suprarenale.

Macroscopic dimensiunile variază de la tumori relativ mici înconjurate de ţesut pancreatic nodular, la tumori mari de 8 - 10 cm, cenuşiu-albicioase, dure, infiltrante.

Microscopic, majoritatea carcinoamelor sunt adenocarcinoame moderat diferenţiate, pornite de la epiteliul canalicular, formate din structuri tubulare, delimitate de unul sau mai multe straturi de celule maligne şi înconjurate de o stromă conjunctivă densă. Frecvent se găsesc celule tumorale mucosecretante. Uneori carcinomul pancreatic prezintă aspecte dimorfice cu zone tubulare, într-o stromă pseudosarcomatoasă (carcinomul pleomorf). Relativ frecvent se

Scanned with OKEN Scanner

observă aspecte adenoscuamoase (structuri glandulare şi epidermoide), uneori chiar forme epidermoide pure. Există de asemenea carcinoame pancreatice nediferenţiate cu celule mici, asemănătoare cancerelor bronhopulmonare sau cu celule gigante. S-a descris şi o varietate cu celule clare. Carcinomul acinos este o formă rară amintind aspectul acinilor normali. Poate conţine granule de 4 zimogen, având şi activitate lipolitică şi proteolitică. A fost comunicată o formă mixtă papilară şi solidă cu apariţie predilectă la femeile tinere.

Adenocarcinomul pancreatic invadează adesea limfaticele perimurale, ceea ce explică durerile epigastrice. Trombozele venoase multiple - în special în iliacă şi femurală - se asociază adesea cu cancerul de pancreas.

PANCREASUL ENDOCRIN

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat este o afecţiune ereditară care îmbracă trei forme clinice: diabetul juvenil, diabetul de maturitate şi diabetul de maturitate al tânărului. Mai recent, clinicienii au recomandat clasificarea în două tiputi: insulino-dependent (tipul 1) şi nono insulino-dependent (tipul 2). Descoperirea insulinei (N. Paulescu) şi folosirea acestui hormon în terapie a salvat şi a prelungit viaţa multor diabetici, fără a vindeca boala. În prezent, problemele majore asociate cu diabetul sunt complicaţiile care pot afecta: ochiul (orbirea), rinichiul (insuficienţa renală), sistemul cardiovascular (arterioscleroză accelerată) şi sistemul nervos periferic (neuropatia).

Se consideră că factorii genetici joacă un rol important în etiologia diabetului de maturitate, în timp ce factorii de mediu şi endogeni ar fi răspunzători de diabetul juvenil. Aceasta implică posibilitatea că unele virusuri pot distruge celulele B în diabetul juvenil. Experimental, infecţia cu virusul encefalomiocarditei produce distrugerea celulelor B şi diabet la şoarece. Studii epidemiologice la om au adus dovezi privind o incidenţă crescută a infecţiei cu virusul Coxackie B în diabetul juvenil, un virus, Coxsackie B-4 fiind izolat din pancreasul unui copil diabetic. Este de menţionat că s-au constatat anticorpi faţă de celulele insulare la 50% din diabeticii juvenili. Aceste fapte ridică posibilitatea că diabetul juvenil ar avea o susceptibilitate genetică la unii agenţi de mediu, virali sau chimici care ar leza celulele insulare şi că autoimunitatea poate juca un rol în distrugerea în continuare a celulelor B. În privinţa diabetului de maturitate, studiile pe gemeni identici au demonstrat că factorii genetici joacă un rol decisiv în dezvoltarea diabetului, însă fără identificarea unui marker genetic pentru diabet la aceşti bolnavi.

LEZIUNI ANATOMOPATOLOGICE ALE INSULELOR

Deşi nu există leziuni specifice insulare care să explice etiopatogenia diabetului, au fost evidenţiate unele aspecte lezionale insulare asociate cu diabetul. Acestea cuprind: degranularea celulelor B, amiloidoza, glicogenoza şi infiltrarea leucocitară. Degranularea celulelor B nu este o leziune specifică, ci un rezultat al hiperglicemiei, reprezentând depleţia rezervelor de insulină.

Scanned with OKEN Scanner

Există diferenţe morfologice privind diabetul insulinodependent şi diabetul non insulino-dependent. Astfel, în diabetul insulino-dependent, numărul celulelor B este redus, apare totodată o fibroză insulară precum şi un infiltrat limfocitar. În diabetul non-insulino-dependent, numărul de celule B şi gradul degranulării acestora pot fi normale sau moderat reduse, iar amiloidoza poate fi prezentă în interiorul insulelor. În circa 20% din bolnavi, cu diabet non insulino-dependent nu apar modificări insulare.

Amiloidoza insulelor: material eozinofil amorf în jurul capilarelor, comprimând şi deplasând celulele insulare. La microscopul electronic amiloidul are un aspect fibrilar şi apare depozitat între cele două membrane bazale separând celulele insulare de capilare. Amiloidoza nu cuprinde toate insulele, ci în zone izolate. Amiloidoza nu este limitată la diabetici, apărând şi la 2% din populaţia nediabetică peste 40 de ani. Nu pare să joase rolul iniţial, dar poate avea o contribuţie în patogenia diabetului, după ce acesta a apărut. Amiloidoza insulelor a fost descrisă şi în diabetul spontan la maimuţă şi pisică.

Glicogenoza celulelor B a fost anterior descrisă ca degenerescenţa hidropică cu prezenţa de vacuole intracitoplasmatice. Ulterior s-a constatat că vacuolele conţin glicogen. Apare atât în diabetul uman cât şi în cel experimental.

Infiltrarea cu limfocite şi eozinofile a insulelor se observă în diabetul juvenil, mai ales dacă decesul a avut loc la un interval scurt de la debut. Experimental, infiltratul limfocitar apare în diabetul indus prin virus. Prezenţa infiltratului limfocitar şi eozinofil se corelează cu un posibil fenomen viral şi autoimun în diabetul juvenil. Un infiltrat similar peri şi intrainsular se observă şi la 25% din copiii născuţi din mame diabetice şi morţi la 1 - 2 săptămâni de la naştere. Infiltratul se asociază întotdeauna cu hipertrofia şi hiperplazia insulelor şi constituie un semn de diagnostic pentru diabetul matern.

MICROANGIOPATIA DIABETICĂ

Studiile ultrastructurale ale capilarelor din ochi, rinichi, muşchi şi piele de la diabetici a demonstrat o îngroşare semnificativă a membranei bazale, specifică pentru diabet. La diabetici, membrana bazală este semnificativ mai groasă decât la indivizii nediabetici de aceeaşi vârstă. Cercetările au arătat că îngroşarea membranei bazale a capilarelor este o complicaţie a diabetului şi nu un rezultat al unui defect genetic.

RINICHIUL DIABETIC

Leziunile nodulare glomerulare descrise de Kimmelstiel şi Wilson sunt caracteristice pentru rinichiul diabetic, reprezentând o îngroşare focală a membranei bazale. Primele modificări apar în aria mezangială a glomerulului. Iniţial se observă o îngroşare a membranei bazale în această zonă şi o creştere a numărului de celule mezangiale. Treptat îngroşarea bazalei se extinde ducând la formarea de leziuni nodulare. O altă leziune renală este vacuolizarea celulelor din tubul contort proximal (Celulele Armanni-Ebstein). Vacuolele reprezintă depunerea glicogenului intracelular.

Papilita renală necrotică reprezintă o complicaţie rară dar gravă a diabetului.

Scanned with OKEN Scanner

MODIFICĂRILE OCULARE

Retinopatia diabetică reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de orbire. Etapele lezionale sunt: modificările fluxului sanguin în retină cu apariţia zonelor ischemice, dezvoltarea de microanevrisme în capilarele retiniene, neoformarea de capilare retiniene cu hemoragii consecutive în vitros şi formarea ţesutului de granulaţie. Dezvoltarea leziunii necesită mulţi ani, cu lungi perioade de remisiune.

Primele modificări anatomice retiniene constau din pierderea celulelor murale din capilare, ceea ce afectează probail tonusul capilar, ducând la perturbări ale fluxului sanguin şi apariţia de microanevrisme retiniene. Mecanismul de distrugere al celulelor murale la diabetici este necunoscut. Experimental, la câinii cu diabet aloxanic se constată microanevrisme şi hemoragii intraretiniene, care diminuă după tratamentul cu insulină.

NERVII PERIFERICI ÎN DIABET

Neuropatia periferică apare la diabeticii în vârstă datorită demielinizării segmentare. Se traduce clinic prin diminuarea reflexelor şi durerii trecătoare la extremităţi. Sistemul nervos autonom este de asemenea lezat, ducând la diaree severă şi dureri abdominale. În diabetul experimental s-au pus în evidenţă în nervii periferici mari cantităţi de sorbitol şi fructoză, datorită şuntării parţiale a metabolismului glucozei pe calea aldozoreductazei. Nu se ştie însă dacă metabolismul anormal al glucozei cu formarea de sorbitol este răspunzător de scăderea conductibilităţii nervoase şi demielinizarea de la bolnavii diabetici.

ARTERIOSCLEROZA ŞI DIABETUL

Diabetul zaharat accelerează dezvoltarea arteriosclerozei ducând la apariţia mai precoce a arteriosclerozei coronariene şi a aterosclerozei în general. Procesul arteriosclerotic cuprinde şi vasele membrelor inferioare, ducând la gangrena degetelor şi a picioarelor. Cauzele precipitante ale gangrenei sunt de obicei traumatismele mecanice, fizice şi chimice, ducând la ulceraţii, infecţii şi gangrenă. Ultrastructural, leziunea iniţială este îngroşarea membranei bazale.

TUMORILE INSULELOR PANCREATICE

Variatele tumori ale insulelor pancreatice produc diverşi hormoni. Deoarece aceste tumori nu pot fi diferenţiate în baza caracterelor microscopice la coloraţiile de rutină, este obligatorie pentru diagnostic folosirea tehnicilor imunohistochimice (pentru vizualizarea hormonilor) şi a microscopiei electronice. Aceste tehnici au arătat că tumorile sunt compuse predominant dintr-un singur tip de celule care elaborează hormonul specific, dar mai conţin şi alte tipuri de celule şi hormonii acestora.

Tumorile cu celule B (insulinoamele) produc şi eliberează insulină în circulaţie, determinând atacuri repetate de hipoglicemie. Sunt prezente mai ales în corpul şi coada pancreasului. Macroscopic, sunt incapsulate, bine circumscrise, cu diametrul de 5 - 10 cm, de consistenţă fermă, uşor separabile de pancreasul din jur. Microscopic au un aspect giriform cu cordoane celulare separate de sinusoide vasculare. Este extrem de dificil de stabilit gradul de malignitate în baza anaplaziei şi a hipercromaziei nucleare, deoarece aceste

Scanned with OKEN Scanner

caractere apar atât în insulinomul circumscris, cât şi în cel metastazant. Granularitatea celuelor este variabilă, de la câteva granulaţii la granularitate abundentă. La tehnicile imunohistochimice, conţinutul în insulină este variabil de la o celulă la alta. La examenul electrono-optic se găsesc granulaţii tipice de insulină, cristaline, rectangulare. Între cele două membrane bazale care separă celulele neoplazice de capilare se observă depozite de amiloid şi, uneori, de calciu.

Tumorile cu celule A (glucagonoamele) apar rareori. Conţin glucagon determinând creşterea glucagonului circulant. Clinic se traduc prin: eritem migrator (care constituie un element important de diagnostic), diabet uşor şi anemie. La microscopul optic au un aspect giriform asemănător tumorilor cu celule B. La microscopul electronic se observă numeroase granule de secreţie, rotunde, cu un miez foarte dens şi un diametru de 225-425 nm.

Tumorile cu celule G (gastrinoamele). Zollinger şi Ellison au descris un sindrom caracterizat prin ulcer peptic rezistent la terapie, hipersecreţie gastrică acidă şi o tumoră cu celule non B localizată în pancreas. Aproximativ 1/3 din ulcerele acestor bolnavi au localizări neobişnuite: esofagiană, post bulbară, jejunală. Tumorile sunt localizate mai ales în corpul şi coada pancreasului; rareori sunt prezente în peretele duodenal, provenind probabil din ţesut pancreatic heterotrop. La circa 1/3 din bolnavi, tumora pancreatică coexistă cu adenoame localizate în hipofiză, suprarenală şi paratiroide. Microscopic, gastrinomul este format din plaje întinse, cu structuri glandulare.la microscopul electronic, se observă granulaţii secretorii de gastrină. Coloraţiile imunohistochimice relevă de asemenea prezenţa gastrinei.

Tumorile cu celule D (somatostatinoamele) au fost recent izolate. Clinic, bolnavii prezintă: diabet, aclorhidrie, steatoree şi colelitiază. Aceste modificări se explică prin nivelul crescut al somatostatinei elaborată de tumoră, care posedă efecte inhibitorii asupra secreţiei de gastrină, insulină, glucagon, enzime pancreatice şi a contracţiei colecistului.

Tumorile diareogene (vipoamele). Werner şi Morrison au descris un sindrom clinic asociat cu o tumoră cu celule non B în pancreas, caracterizat prin diaree profuză cu hipokaliemie şi aclorhidrie. Microscopic, au un aspect asemănător cu al tumorilor cu celule G, prezentând structuri glandulare în arii mari, solide de celule neoplazice. Din tumoră a fost izolat polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP). Administrarea experimentală a VIP produce la animale diaree şi inhibă secreţia gastrică. VIP este prezent şi în fibrele nervoase autonome. S-a constatat că ganglioneuroblastomul poate fi asociat cu diaree, hipokaliemie şi aclorhidrie.

Nesidioblastoza. Hipoglicemia idiopatică a copilului are ca subtrat lezional formarea continuă de celule insulare din epiteliul canalelor pancreatice, denumită *nesidioblastoză*. Este probabil o anomalie a factorilor care controlează formarea insulelor pancreatice după naştere, la care se adaugă şi unele defecte funcţionale ale celulelor B, dat fiind că eliberarea de insulină nu este controlată de nivelul circulant al glucozei.

Scanned with OKEN Scanner

PERITONEUL

Ascita

Reprezintă acumularea de lichid în peritoneu. În majoritatea cazurilor este vorba de un lichid seros (ascită seroasă sau hidroperitoneu).

ASCITA SEROASĂ apare în: 1) creşterea permeabilităţii capilare de cauză toxică (insuficienţă hepatică, uremie) sau inflamatorie (peritonită); 2. creşterea presiunii portale (cel mai frecvent în ciroză). Macroscopic, lichidul de ascită este clar, uneori tulbure, gălbui. Cantitatea este variabilă, în ciroză putând ajunge la 10 litri. Microscopic deosebim: ascita neinflamatorie (transudat) de ascită inflamatorie (exsudat). În ciroza decompensată cu ascită, peritoneul poate fi îngroşat, datorită unei peritonite cronice.

FORME SPECIALE DE ASCITĂ: a) ascita fetală, apare în anomalii intestinale, anomalii portohepatice, de exemplu în hipoplazia ramurilor portale şi chistele hepatice şi anomalii urinare (stenoză mitrală, chiste renale). 2) Sindromul Meigs (ascită, hidrotorax, fibrom ovarian). În cazul altor tumori ovariene, de exemplu carcinom sau metastaze, vorbim de sindrom pseudo Meigs. 3) Ascita la bolnavii cu dializă; 4) Ascită pancreatogenă în pancreatita acută şi cronică produsă prin eliberarea enzimelor pancreatice care determină o iritaţie peritoneală. 5) Ascită hemoragică, în tumori: carcinomatoză peritoneală, mezoteliom, limfom malign al splinei, inflamaţii specifice şi diateze hemoragice; 6) ascita chiloasă, cu lichid lăptos, tulbure, prin perturbări ale circuitului limfei în special în tumori maligne.

Hemoperitoneul (sau hemaskos) reprezintă o colecţie de sânge în cavitatea abdominală. Apare post traumatic (în special prin ruptura traumatică a splinei) sau printr-o eroziune netraumatică a unei artere mari (ulcer gastric, ulceraţii tifice, anevrism aortic, sarcină ectopică). Hemoragia abdominală poate determina o stare de şoc, cu sfârşit letal.

Coleperitoneul: apare prin leziuni traumatice ale pereţilor căilor biliare care permit trecerea bilei sterile în abdomen.

PERITONITELE

Clasificare: inflamaţiile peritoneului se clasifică după mai multe criterii: după extindere (localizată, difuză); după tipul de inflamaţie (fibrinoasă, purulentă, biliară, etc); după patogenie (cel mai des perforaţia unui organ sau migrarea infecţiei prin peretele organelor abdominale, mai rar hematogeni); după etiologie; după evoluţia în timp (acută, subacută, cronică).

Peritonita bacteriană difuză purulentă cea mai frecventă formă. Produsă cel mai des de bacterii gramnegative (coli, pseudomonas, proteu, meningococi). Dintre bacteriile grampozitive, mai frecvente sunt: streptococii, pneumococii, stafilococii.

Patogenie: perforarea unui organ cavitar infectat, în cavitatea peritoneală, apendicită, colecistită purulentă, ulcer gastric şi duodenal, diverticulite, colita ulceroasă, febra tifoidă, abcese hepatice sau splenice, chist ? infectat. Aceleaşi procese pot determina o peritonită chiar fără abcedare, prin mecanisme de penetrare.

Scanned with OKEN Scanner

Macroscopic, peritoneul visceral şi parietal sunt acoperite de depozite fibrinopurulente. În afara depozitelor, seroasa este hiperemiată. Organele, respectiv părţi din organe (de exemplu ansele intestinale) sunt aglutinate şi aderente la peritoneul parietal. Microscopic, exsudatul constă din fibrină, granulocite şi macrofage, vasele sunt dilatate şi hiperemiate. În depozitele de fibrină se găsesc colonii microbiene.

Evoluţia de prognosticul depind de: 1. vârstă (prognostic mai grav în primul an de viaţă şi la senescenţă); 2. locul de plecare (letalitate mare în perforaţiile stomacului şi ale colonului); 3. agentul cauzal (prognosticul este mai grav în infecţii cu: pseudomonas, bacterioides, coli, candida albicans). Complicaţiile peritonitei sunt: ileus paralitic, şocul toxic, evoluţia spre peritonită adezivă.

FORME SPECIALE DE PERITONITĂ:

Peritonita spontană din ciroze. Este produsă de bacterii intestinale (în special coli). Infecţia ascitei are loc probabil hematogen, în cadrul unei bacteriemii (bacterii intestinale - circulaţia portală) sau limfogen prin trecerea microbilor prin peretele intestinal. Prognosticul este grav: mortalitate 80 - 95%.

Peritonita în cursul dializei peritoneale (de exemplu în sindromul nefrotic) este produsă prin microbi cutanaţi.

Peritonita purulentă localizată sau abcesul intraperitoneal (denumire falsă, corect este empiemul intraperitoneal), cu sediul în: abdomenul inferior drept (în apendicită, diverticulită, salpingită), mai rar subfrenic (empiemul subfrenic), apare în ulcere gastroduodenale, intervenţii chirurgicale pe organele abdominale, bronhopneumonii.

Peritonita fecaloidă în perforaţii intestinale.

Peritonita biliară: a) forma abacteriană prin trecerea bilei sterile în peritoneu prin leziuni ale peretelui căilor biliare; prognostic relativ bun, bila având o acţiune iritativă redusă; b) forma bacteriană odată cu trecerea microbilor din duoden în peritoneu.

PERITONITE SPECIFICE

Peritonita TBC a devenit mult mai rară. Apare secundar: hematogen (de la un focar pulmonar TBC), limfogen (de la intestin, ganglionii mezenterici, rinichi) prin continuitate, ascendent de la o salpingită TBC sau transdiafragmatic de la o pleurezie TBC.

Morfopatologic: a) forma umedă (exsudativă cu cazeificări întinse şi ascită hemoragică); b) forma uscată, cu mase pseudotumorale prin coalescenţa organelor abdominale, aderenţe şi apariţia de colecţii lichidiene închistate; c) forma ulceros purulentă cu cazeificări, formarea de abcese şi perforaţii cu fistule stercorale. Microscopic: aspecte proliferative şi cazeos-necrotizante.

Peritonita micotică cu candida apare prin: soluţie de continuitate în tractul gastrointestinal (ulcer, anastomoze intestinale insuficiente); vehicularea micozei din exterior (drenaj peritoneal, dializă peritoneală, infecţie ascendentă de la salpingită); hematogen. Ascita este seros hemoragică. Clinic şi macroscopic, peritonita cu candida poate simula o carcinomatoză peritoneală.

Peritonite parazitare: s-au descris peritonite în *echinococoză* (prin ruptura unui chist hidatic în peritoneu), *ascariază* (prin perforarea peretelui intestinal) care în cazuri severe determină prezenţa unor mase conjunctive în

Scanned with OKEN Scanner

peritoneu sau aspecte miliare asemănătoare unei peritonite TBC, *oxiuriază* (prin migrarea oxiurilor prin trompele uterine), realizând macroscopic aspectul unei peritonite TBC.

PERITONITE NEBACTERIENE

Peritonita pancreatogenă este consecinţa unei pancreatite, apărând ca urmare a eliberării enzimelor pancreatice.

Peritonita chirurgicală (iatrogenă) prin pulbere de talc apare la 1 - 4 săptămâni după o laparatomie. Macroscopic: mici noduli care pot uneori conflua luând aspectul peritonitei TBC sau al carcinomatozei peritoneale.

Microscopic: granulom de corp străin cu celule gigante în jurul granulelor de talc. Evoluează spre fibroză şi aderenţe.

Peritonita prin bariu prin perforarea intestinului în cursul unui examen barital. Prezintă o mare mortalitate.

Peritonita periodică (familială recidivantă, febra mediteraneană familială): se întâlneşte la populaţiile din jurul Mării Mediterane. Se transmite autosomal recesiv. Clinic: episoade de peritonită acută. Macroscopic: peritoneu hiperemiat cu ascită seroasă în cantitate mică. Microscopic: edem, hiperemie, infiltrat cu granulocite. Vindecarea fără sechele. Se poate asocia cu amiloidoză în rinichi, splină, suprarenale, ficat.

Peritonita nou-născuţilor (peritonită meconială) este produsă printr-o perforaţie *prenatală* a tractului gastrointestinal. Formarea meconiului are loc în luna a 3-a de sarcină, iar pătrunderea meconiului în peritoneu presupune mişcări peristaltice intestinale care apar în luna a V-a de sarcină. Primele cazuri de peritonită meconială se constată în luna a VI-a. Factorii declanşatori sunt: lipazele, acizii şi sărurile biliare din meconiu (de aici denumirea de peritonită chimică).

Macroscopic, cel mai frecvent se întâlneşte peritonita fibroadezivă, eventual cu calcificări şi retracţii cicatriceale care poate atrage stenoze intestinale secundare. Calcificările peritoneale şi scrotale (prin pătrunderea meconiului în scrot prin procesul vaginal neobliterat) reprezintă un semn important de diagnostic.

Peritonita meconială se poate combina cu o peritonită bacteriană care apare *post natal,* ca urmare a unei perforaţii, migrări bacteriene sau septicopioemii în: necroze ischemice ale peretelui intestinal, enteritei, colitei şi infecţiei unui om falocel rupt.

Morfologic: inflamaţie purulentă difuză.

Peritonita sclerozantă şi fibroza peritoneală pot fi: secundară (unei peritonite acute microbiene) sau cronică primitivă. O formă particulară este peritonita sclerozantă consecutivă terapiei îndelungate cu beta-blocante (propranolol).

TUMORILE PERITONEALE

Mezoteliomul peritoneal este de 2 - 5 ori mai rar decât mezoteliomul pleural. În 64 - 83% este precedat de expunerea la azbest. Perioada de latenţă este în jur de 20 de ani.

Macroscopic se descriu: 1. mezoteliomul multinodular, cu noduli între câţiva mm - 5 cm; 2. mezoteliomul difuz sub formă de îngroşări (până la 6 cm) difuze, uneori cu includerea organelor abdominale în masele tumorale.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic: 75% sunt de tip epitelial (tubulo-papilar, papilar, tubular, uneori cu celule vacuolizate asemănătoare celulelor în inel cu pecete); 22% sunt de tip epitelial-sarcomatos, 3% sunt de tip sarcomatos.

Prognosticul este în funcţie de tabloul microscopic: tumorile benigne au aspecte bine diferenţiate, tubulare, epiteliale, fibromatoase. Majoritatea sunt maligne, ducând la exitus în maximum 2 ani.

Carcinomatoza peritoneală este cea mai frecventă tumoră a peritoneului. Cel mai des apare în carcinoamele ovarului, stomacului, colonului, pancreasului, colecistului, plămânului şi uterului.

Celulele tumorale ajung în peritoneu: 1) pe cale directă (continuă), 2) transportate de ascită, 3) pe cale limfatică.

Macroscopic, aspectul variază de la câţiva noduli cenuşiu-albicioşi, la infiltrate nodulare sau difuze. Marele epiploon poate fi transformat într-o placă dură.

Pseudomixomul peritoneal: acumularea unor mese de mucus în cavitatea peritoneală, având evoluţie benignă sau malignă. Cauza pseudomixomului peritoneal este ruperea unui chist-adenom mucinos sau al unui chistadenocarcinom de apendice sau (mult mai frecvent) de ovar. Rareori punctul de plecare poate fi: intestinul, carcinomul de uracă, chistele mucoide ale canalului omfaloenteric, căile biliare.

Morfologic există forme limitate şi difuze. Masele de mucus determină o reacţie inflamatorie de corp străin.

Prognostic: în procesele benigne, mucusul se poate resorbi post operator (după apendicectomie). În cazul implantării celulelor maligne, prognosticul este grav.

Leiomiomatoza peritoneală diseminată se caracterizează prin prezenţa pe peritoneul parietal şi visceral de noduli multipli, mici, formaţi din celule musculare netede. Afecţiunea este rară, apare numai la femei, adesea în legătură cu sarcina, cea ce a dus la ipoteza originii hormonale. Probabil că leiomioamele provin din celule mezenchimale, subperitoneal, multipotente. Leiomimatoza difuză este o afecţiune benignă care nu trebuie confundată cu carcinomatoza peritoneală sau cu leiomiosarcomul peritoneal.

Gliomatoza nodulară peritoneală este consecinţa rară a unei rupturi spontane sau chirurgicale a unui teratom ovarian matur care conţine ţesut neuroectodermic. Deşi de asepct benign, aretendinţă mare la recidivă.

RETROPERITONEUL

FIBROZA RETROPERITONEALĂ

Este caracterizată printr-o proliferare conjunctivă însoţită de un infiltrat inflamator mai mult sau mai puţin marcat. Poate fi primară şi secundară.

FIBROZA RETROPERITONEALĂ PRIMARĂ reprezintă majoritatea cazurilor (43-68%). Posedă peste 50 sinonime, între careş boala Ormond, fascita perirenală periureterală (Gerota), etc. Predomină la bărbaţi între 40 - 60 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Etiologia este neclară. Patogenic, se discută o perturbare a fibrinolizei, care inhibă resorbţia fibrinei pătrunsă în ţesuturi, ducând la proliferarea fibroblastelor şi organizarea fibrinei. Procesele angeitice par să joace de asemenea un rol important în iniţierea inflamaţiei retroperitoneale. Foarte probabil că sunt implicate şi perturbări imunologice. fibroza este localizată în 90% din cazuri între hilul renal şi promontoriu, în regiunea vertebrelor lombare 4 şi 5 şi a primei vertebre sacrale.

Macroscopic se observă o placă dură, albicios-cenuşie, de 2 - 3 cm grosime, cu structură stratificată şi calcificări izlate. Delimitarea este relativ netă, vasele, nervii şi ureterele sunt înconjurate, dar nu infiltrate, de fibroză. Procesul se poate extinde proximal spre diafragm şi mediastin, distal spre vezica urinară sau lateral spre iliopsoas.

Microscopic se observă iniţial un infiltrat inflamator subacut cu limfocite, histiocite şi plasmocite. În ţesutul gras apar necroze înconjurate de celule spumoase şi celule gigante mutlinucleate; într-o etapă intermediară se găseşte un ţsut de granulaţie nespecific care înconjoară vasele, nervii şi ţesutul muscular. În stadiul final ţesutul de granulaţie se transformă hialin. Proliferare conjunctivă determină obstrucţie ale căilor urinare, intestinului şi coledocului.

FIBROZA RETROPERITONEALĂ SECUNDARĂ apare după terapie îndelungată cu metisergid, ergotoxină, hidralazină, baladonă. Alte cauze sunt: traumatismele şi iradierea.

XANTOFIBROGRANULOMATOZA RETROPERITONEALĂ: infiltrarea nodulară sau sub formă de plăci a ţsutului gras retroperitoneal la emergenţa arterelor renale, rădăcina mezenterului şi în bazinetul renal. Comprimă, fără a infiltra organele. În forma agresivă, apare infiltrarea organelor. Microscopicş infiltrat inflamator cu limfocite, plasmocite, hitiocite,cu citoplasmă clară şi cristale de colesterol înconjurate de celule gigante. Etiologia este neprecizată. Se presupune un proces inflamator cu evoluţie asemănătoare tumorilor.

TUMORI RETROPERITONEALE

Sunt afecţiuni rare (0,03 - 0,2% din toate tumorile). Dintre acestea mai frecvente sunt: limfoamele maligne hodgkiniene şi nehodgkiniene, liposarcomul, leiomiosarcomul. De un interes special suntş semionomul primar retroperitoneal provenit din transformarea neoplazică a celulelor germinale rimordiale. În acest caz se impune însă diagnosticul diferenţial cu metastazele uni seminom testicular ocult.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XII

ŢESUTUL HEMATOPOIETIC ŞI LIMFOID

Morfopatologia ţesutului hematopoietic şi limfoid este în pezent obiectul unor studii complexe care aduc puncte de vedere noi privind histogeneza, încadrarea nosologică, patogenia şi terapia bolilor acestr ţesuturi.

A. MORFOPATOLOGIA ERITROCITELOR

Principalele afecţiuni ale eritrocitelor sunt: anemiile şi poliglobuliile.

I. *ANEMIILE*

Reprezintă afecţiuni caracterizate prin scăderea numărului de hematii în sângele circulant şi prin diminuarea cantităţi globale de hemoglobină din sânge (sub 13 g/100 ml la bărbaţ şi sub 12 g/100 ml la femeie). Consecinţa generală a anemiilor asupra ţesuturilor este hipoxia. Hipoxia tisulară este evidentă mai ales în anemiile cronice şi se manifestă prin următoarele aspecteş paloarea pielii, subţierea tegumentelor prin atrofia epidermului şi a drmului, degenerescenţa groasă a unor organe, în special a miocardului ("cord tigrat"). Leziuni grave apar în ţesutul nervos sub formă de mici ramolismente şi leziuni distrofice neuronale, mai ales în scoarţa cerebrală, nucleii cenuşii de la baza creierului şi cerebel.

Anemiile se clasifică în patru categorii (I. Moraru): I. Anemii hemoragice; II. anemii hemolitice; III. anemii cu hipofuncţia măduvei; IV. anemii de cauză dublă - carenţială şi hemolitică (anemia Biermer).

I. ANEMIILE HEMORAGICE

Sunt de două feluri: acute şi cronice. Anemia acută este urmarea unei pierderi mari de sânge. Splina este moale şi roşie deschis (lipsită de sânge). Măduva osoasă nu prezintă modificări. Adesea se constată leziunile anatomo-patologice din şoc.

Anemiile cronice apar după hemoragii mici şi repetate, de exemplu în: ulcerul gastroduodenal, cancere digestive şi uterine. Anemia cronică hemoragică este hipocromă. În sânge se pot găsi hematii cu forme anormale. În măduva oasoasă apar focare de eritropoieză prin care se substituie

Scanned with OKEN Scanner

hematiile pierdute. Rezervele de fier din organism se epuizează încât anemia devine feriprivă.

II. ANEMIILE HEMOLITICE

Sunt urmarea distrugerii (hemolizei) exagerate a hematiilor. Anemiile hemolitice au următoarele caractere comune: scurtarea duratei de viaţă a hematiilor şi hiperplazia compensatorie a eritropoiezei cu creşterea proeritrocitelor în sângele circulant. Anemiile hemolitice se clasifică în două categori: a) anemii corpusculare (eritrocitare) şi b) anemii extracorpusculare (extraeritrocitare).

a) **ANEMII HEMOLITICE CORPUSCULARE (ERITROCITARE)**

Sunt boli genetice. se găsesc următoarele forme:

1. **Anemii hemolitice corpusculare prin defecte de membrană**

Din acest grup fac parte: 1) *anemia cu celule sferocitare* (sau sferocite). Sferocitele reprezintă eritrocite de formă sferică, mai mici ca cele normale, sunt greu deformabile, au o rezistenţă osmotică mai mică şi o durată de viaţă mai scurtă. În patogenia anemiei sferocitare, rolul major îl are splina. Deoarece sferocitele sunt grose şi rigide nu pot trece prin peretele sinusurilor splenice. Din această cauză se acumulează în pulpa albă a splinei (perisinusal), unde sunt distruse prin hemoliză. Din acest motiv extirparea splinei normalizează durata de viaţă a eritrocitelor şi ameliorează prognosticul, Anatomopatologic, splina este mare (600 - 2000 g), roşu închis. Microscopic, pulpa albă este mărită şi plină cu eritrocite. Datorită hemolizei se găsesc depozite de fier. În măduva oaselor apare o hiperplazie compensatorie marcată a eritropoiezei. În cazuri grave pot apare următoarele anomalii: craniu în formă de turn, malpoziţii dentare, hipogonadism, litiază biliară.

2. **Anemii hemolitice cu tulburări ale sintezei de hemoglobină** (hemoglobinopatii). Anomalia priveşte numai componenta *globinică* şi cu hemul. Din acest grup de anemii fac parte: anemia cu hematii falciforme şi talasemia.

ANEMIA CU HEMATII FALCIFORME (hematii în formă de seceră sau drepanocite). În aceste hematii se găseşte o hemoglobină patologică denumită S (în loc de hemoglobina A, normală). Boala se manifestă clinic recesiv - la homozigoţi. Heterozigoţii prezintă anemie cu drepanocite numai în condiţii de hipoxie. La hemozigoţi drepanocitele determină tulburări circulatorii cu apariţia de infarcte în cord, creier şi splină, Infarctele repetate din splină determină retraţia şi atrofia splinei (autosplenectomie). Eritropoieza (normoblastică) din măduva oaselor este mărită.

TALASEMIA se datorează unei perturbări genetice în sinteza lanţurilor ptoeice ale hemoglobinei dar hemoglobina nu este modificată. A fost descrisă în jurul Mării Mediterane (thalassa = mare). Există două forme: talasemia minoră, cu simptomatologie redusă şi talasemia majoră (anemia Coley), caracterizată printr-o hiperplazie marcată a eritropoiezei osoase (cu craniu în formă de perie) şi a eritropoiezei extramedulare (splenomegalie). Hematiile au forme aberante: "în ţintă", "în picătură" etc. Prognosticul este grav în formă majoră.

Scanned with OKEN Scanner

3. **Anemii hemolitice prin tulburări ale sintezei hemului**, din care face parte *porfiria*. Datorită unei defect enzimatic apar porfirine în eritrocite şi în organe, de exemplu în piele. Eritropoieza medualră este crescută, dar ineficientă; splina este mult mărită. Prin spelnectomie se elimină hemoliza şi se ameliorează perturbarea metabolică de eritrocite.

Un alt defect enzimatic congenital în sinteza hemului prin care ste inhibată încorporarea fierului în hem se traduce prin *anemie sideroacrestică* (a se vedea anemile prin tulburări de utilizare a fierului).

4. **Anemii hemolitice (nesferocitare) prin enzimopatii eritrocitare.** Cele mai importante anemii hemolitice prin ezimopatii apar prin defecte aleş glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei, piruvatkinazei şi glutationreductazei. O parte din aceste defecte enzimatice apar prin ingestie de emdicamente (de ex. fenacetina). Lipsa glucozo-6-fosfatdehidrogenazei se constată şi după consumul de boabe de fava (favism). Anatomopatologic aceste anemii nu se pot diagnostica; se observă numai consecinţele hemolizei: hiperplazia eritropoiezei şi splenomegalia.

b) **ANEMII HEMOLITICE EXTRACORPUSCULARE (EXTRAERITROCITARE)**

Sunt afecţiuni dobândite, din care unele intrautrin (boala hemolitică a nou-născutului). Se deosebesc trei forme principale: 1. anemii hemolitice imunologice (prin anticorpi); 2. anemii hemolitice toxice; 3. anemii hemolitice mecanice. În toate cele trei forme, cauza hemolizie este situată în afara hematiei.

1. **Anemii hemolitice imunologice (prin anticorpi sau imunohemolitice).** Premiza pentru apariţia acestor anemii este prezenţa anticorpilor liberi în sânge care duc, în prezenţa complementului, la distrugerea hematiilor. Distrugerea eritrocitelor poate avea loc direct prin izo şi autoanticorpi sau prin formarea de anticorpi faţă de medicamente, care se localizează pe membrana eritrocitalor.

a) *ANEMIILE HEMOLITICE PRIN IZOANTICORPI* apar: conscutiv transfuziilor de sânge repetate şi sub forma bolii hemolitice a nou-născutului.

Anemiile hemolitice consecutive transfuziilor de sânge repetate se explică printr-o incompatibilitate minimă, ceea ce duce treptat la nesuportarea transfuziilor. Această anemie nu trebuie confundată cu şocul post-transfuzional cu hemoliză masivă, hemoglobinemie, hemoglobinurie şi xitus.

Boala hemolitică a nou-născutului ("eritroblastoza nou-născutului") este urmarea unei incompatibilităţi Rh sau ABO. Mama Rh negativă formează anticorpi faţă de ritrocitele Rh pozitive ale fătului. Deoarece anticorpii trec prin placentă, apare la făt anemia hemolitică. Sensibilizarea mamei are loc prin trecerea hematiilor fătului în sângele matern. Dat fiind că este nevoie de o sensibilizare marcată a mamei, anemia hemolitică apare abea de la al doilea copil.

În funcţie de grad, deosebim trei tipuri lezionale: anemia nou-născutului, icter grav al nou-născutului şi anasarca feto-placentară.

Anemia nou-născutului este hipercromă, macrocitară, spontan vindecată. Icterul grav al nou-născutului se traduce prin coloraţia icterică şi leziuni în

Scanned with OKEN Scanner

nucleii din trunchiul cerebral, bulb şi cerebel (icter nuclear). Anasarca fetoplacentară determină adesea moartea fătului în uter. Placenta este mărită, palidă, eemaţiată. La nou-născut se găseşte edem marcat în piele şi în toate cavităţile corpului. ficatul şi splina sunt mult mărite. Microscopic se găsesc focare întine de eritropoieză extramedualră în ficat, rinichi, suprarenale. Ficatul prezintă leziuni distrofice întinse, uneori aspecte de ciroză.

b) *ANEMIILE HEMOLITICE PRIN AUTOANTICORPI* au aspecte clinice diferite în funcţie de anticorpii implicaţi. Se deosebesc trei forme:

1. Anemia hemolitică prin aglutinine incomplete la cald. Anticorpi incompleţi devin activi în sistemul macrofagic din splină, ficat şi măduva oaselor şi *nu* intravascualr. *Forma idiopatică* apare la toate vârstele. Splina este mărită, cu centri foliculari mari, hiperemia sinusurilor şi hemosiderină în cantitate moderată. *Forma simptomatică* se găseşte în limfoamele maligne, leucemia limfatică cronică şi unele viroze.

2. Anemia hemolitică prin aglutinine la rece se manifestă prin hemoliză intravasculară consecutivă expunerii bolnavului la frig. Clinic, bolnavii au cianoza extremităţilor. Apar dificultăţi la întinderea frotiurilor pe lame reci. simptomatic pot apare aglutinine la rece, după pneumonii virale cu anemii hemolitice grave.

3. Hemoglobinuria paroxistică la rece este produsă de anticorpi bifazici. Aceşti anticorpi se dispun la rece pe eritrocite şi acţionează la căldura din intriorul organismului, dând hemoliză intravasculară şi hemoglobunurii masive. Afecţiunea este corelată cu luesul (III sau congenital). Astăzi se găseşte mai rar.

c) *ANEMII HEMOLITICE PRIN ANTICORPI LEGAŢI DE MEDICAMENTE*

Unele medicamente ca: fenacetina, PAS, streptomicina, chinidina pot duce la o diminuare acută marcată a eritrocitelor.

2. **Anemii hemolitice toxice** pot apare drept urmare a expunerii la diferite toxice ca: benzol, xilol, toluol. Benzolul lezează şi măduva osoasă, putând da o panmieloftizie. Alte toxice care pot da anemii hemolitice sunt plumbul şi cuprul. Unele medicamente ca fenilhidrazina determină de asemeni asemie hemolitică. Infecţiile generalizate grave ca: febra tifoidă, cangrena gazoasă, leptospiroza icterohemoragică sau intoxicaţiile endogene din cursul arsurilor şi a insuficienţei renale pot fi cauza anemiilor hemolitice.

3. **Anemii hemolitice mecanice** apar consecutiv unor mici traumatisme ale eritrocitelor care sunt ulterior hemolizate. Cauzele mecanice care pot determina anemii hemolitice sunt: valvulele cardiace artificale, oprații efectuate cu aparate cord-pulmon, supraîncărcarea membrelor inferioare (hemoglobinuia de marş).

III. ANEMIILE PRIN HIPOFUNCŢIA MĂDUVEI

a) ANEMIILE CARENŢIALE

Din această categorie fac parte anemiile feriprive şi anemia sideroacreastică.

Anemiile feriprive (prin carenţă de fier) cuprind următoarele forme:

1. Anemii prin pierderi de fier: anemii hemoragice cronice.

Scanned with OKEN Scanner

2. Anemii prin resorbţie insuficientă de fier (anemia hipocromă esenţială sau "anemia aclorhidrică"). De asemenea în: gastrectomie, sindrom de malabsorbţie, aport alimentar isuficient.

3. Anemii prin utilizare crescută apar în: sarcină, lactaţie, creştere.

Toate aceste anemii sunt hipocrome. În măduvă lipsesc reticulocitele conţinând fier (absenţa reacţiei cu albastru de Berlin).

Anemia sideroacrestică

Se datorează unei perturbări a utilizării fierului. Poate fi ereditară sau dobândită, de exemplu în intoxicaţia cronică cu plumb sau în lipsa piridoxinei (vitamina B6). Sideremia este mult crescută. Anemia este numai în parte hipocromă. O altă formă de anemie sideroacrestică o constituie *atransferinemia ereditară*.

b. **ANEMIILE APLASTICE**

Se datorează unei perturbări în formarea eritrocitelor cu hipo sau aplazia eritropoizei. Se pot asocia cu o insuficienţă globală a tuturor liniilor hematopoietice (pancitopenie, panmieloftizie). Clinic, nivelul eritropoietinei sanguine este mult crescut. Reticulocitele sunt puţine sau absente. anemia aplastică apare în: boala de iradiere, după unele medicamente (cloramfenicol, mepacrin, preparate cu aur), ca simptom secundar în infecţii cronice, în boli hepatice şi renale sau ca urmare a metastazelor osoase.

IV. **ANEMIA BIERMER** (PERNICIOASĂ)

Reprezintă o avitaminoză B12 endogenă; deşi există suficientă vitamină B12 (factor extrinsec) în alimente, aceasta nu poate fi resorbită. Perturbarea se datorează lipsei "factorului intrinsec", un glicoproteid format în glandele fundice ale stomacului.

Absenţa factorului intrinsec este consecinţa auto-anticorpilor anti factor intrinsec. Totodată au fost puşi în evidenţă anticorpi anticelule epiteliale gastrice. Legătura cu gastrita atrofică este foarte probabilă dar nu suficient demonstrată. Bolnavii cu anemie Biermer prezintă şi alte boli autoimune (boala Addison) şi au o tendinţă să dezvolte cancer gastric.

Modificările hematologice constau în: scăderea masivă a numărului de hematii, chiar sub 1 milion; modificări de formă ca: megalocitoză, anizocitoză, hematii "în ţintă", uneori megaloblaste şi eritroblaste; hemoliză accentuată care explică numărul scăzut de hematii, bilirubinemia şi icterul, hipersideremia şi hemosideroza ficatului.

Modificările anatomo-patologice constau în: leziuni ale tubului digestiv, măduvei osoase şi sistemului nervos central. În tubul digestiv se constată leziuni ale mucoaselor: mucoasa bucală este atrofiată, netedă şi roşie ("glosita Hunter", dar fără aspecte inflamatorii). În stomac se observă o gastrită atrofică: mucoasa atrofiată, lucioasă, roşie; microscopic, dispariţia glandelor fundice şi înlocuirea lor cu epiteliu intestinal (metaplazie intestinală). Pe terenul gastritei atrofice se poate dezvolta carcinomul gastric.

Modificările din măduva oaselor constau într-o hiperplazie a megaloblastelor cu diminuarea mielo şi trombopoiezei.

Scanned with OKEN Scanner

În sistemul nervos central se observă *mieloză funiculară:* demielinizarea cordoanelor posterioare Goll şi Burdach. Se pot găsi leziuni degenerative în nervii periferici şi în creier.

ALTE ANEMII MEGALOBLASTICE

Aceste anemii sunt produse prin absenţa vitaminei B12, mai rar a acidului folic. Sunt anemii megaloblastice şi hipercrome dar nu prezintă mieoză funiculară şi nici gastrită atrofică.

O lipsă totală de vitamină B_{12} se găseşte în: gastrectomii (absenţa factorului intrinsec), sprue, coeliakie, sindroame de malabsorbţie, Botriocephalus latus. O lipsă relativă de vitamină B_{12} apare în necesităţi crescute de vitamină B la: graviditate, leucemii acute.

La alcoolici există uneori o lipsă de acid folic. Antagoniştii acidului folic ca: metatrexat, 6-mercaptopurina, 5-fluouracilul, pot determina o eritropoieză megaloblastică.

II. *POLIGLOBULIILE*

Creşterea numărului de hematii poartă denumirea de poliglobulie sau eritrocitoză. Poliglobulia apare ca o reacţie de diminuarea cantităţii de oxigen: viaţa în atmosfera săracă în oxigen, viaţa intrauterină, fibroza pulmonară, leziuni cardiace valvulare. Simptomatic apare poliglobulie în boala Cushing, în hipernefrom (carcinom renal) şi în alte tumori ca: feocromocitomul şi hemangiomul cerebelos. După extirparea hipernefromului, numărul de eritrocit: diminuează, ceea ce indică existenţa în tumora renală a eritropoietinei. Poliglobulia trebuie diferenţiată de pseudopoliglobulie care apare prin hemoconcentrare în diarei sau vărsături grave.

Eritremia este echivalentul leucemiei, în sensul că celulele roşii imature proliferează în acelaşi loc şi în celule albe imature în leucemie. În sângele periferic se pot găsi până la 100 000 eritroblaşti/mm^3. Spre deosebire de leucemii, eritremia este rară la om (dar frecventă la păsări). Apare în două variante: eritremia acută (Di Gugliemo) mai frecventă şi eritremia cronică (Heilmeyer-Schöner) extrem de rară. Anatomopatologic, tabloul microscopic diferă puţin de cel din leucemii: măduva osoasă este în cantitate crescută, de culoare cenuşiu-roşie. Ficatul şi splina sunt mărite. Macroscopic se observă o infiltrare difuză cu eritroblaşti în ficat, splină, ganglionii limfatici, timus, rinichi, etc.

B. MORFOPATOLOGIA LEUCOCITELOR

Numărul de leucocite poate fi crescut sau diminuat. Creşterea numărului de leucocite poate fi reactivă (leucocitoză) sau neoplazică (leucemie). Scăderea numărului de leucocite este denumită leucopenie.

1. *LEUCOCITOZELE*

În funcţie de tipul de leucocite, vorbim de leucocitoză neutrofilă, eozinofilă sau bazofilă, de limfocitoză, plasmocitoză sau monocitoză. În tabelul de mai jos sunt figurate tipurile de leucocitoză şi condiţiile de apariţie.

Scanned with OKEN Scanner

Tipul de leucocitoză	Condiţii de apariţie
Neutrofilă	Infecţii acute, stress
Eozinofilă	Reacţii hiperergice de tip anafilactic şi parazitoze
Bazofilă	Hiperlipemie (de ex. în hipofuncţie tiroidiană)
Monocitară	Infecţii bacteriene cronice
Limfocitară	Infecţii virale şi tuse convulsivă
Monocitoidă	Mononucleoza infecţioasă
Plasmocitară	Rubeolă, boala serului

2. *LEUCEMIILE*

A. CONSIDERAŢII GENERALE

1. Fiziopatologie:

a) Leucemia este o afecţiune în care leucocitele proliferează necontrolat în măduva osoasă şi în alte ţesuturi limforeticulare (ganglioni limfatici, splina) putând infiltra oricare organ. Populaţia de celule leucemice poate proveni din mai mulţi precursori: granulocite, monocite, limfocite.

b) Leucemia se caracterizează prin proliferarea anormală a clonelor de celule hematopoietice care răspund anormal la mecanismele obişnuite de reglare. Celulele leucemice au o capacitate diminuată de diferenţiere, se răspândesc în dauna liniilor mieloide şi limfoide normale şi, probabil, suprimă sau împiedică creşterea celulelor mieloide normale.

c) Populaţia celulară în curs de proliferare infiltrează măduva pe care o face aplastică, ducând la moarte prin infecţii sau hemoragii, datorită depleţiei funcţiilor leucocitelor şi plachetelor. Celulele leucemice pot infiltra ficatul, splina, ganglionii limfatici, meningele, determinând diferite disfuncţii de organ.

2. Clasificare

În general, leucemiile se clasifică în *forme acute şi cronice*. Termenii sunt predictivi în sensul că majoritatea leucemiilor cronice au o evoluţie insidioasă, în timp ce leucemiile acute duc rapid la deces, în absenţa unei intervenţii terapeutice agresive. Paradoxal, se pot obţine vindecări în 20 - 50% din leucemii acute, în timp ce leucemiile cronice nu pot fi vindecate.

1. **LEUCEMIILE ACUTE** se caracterizează prin celule precursoare *(blaste)* care proliferează fără a trece prin procesul de maturare normală. Astfel, celulele leucemice au dimensiuni mari şi un aspect primitiv.

a. Celulele primitive înlocuiesc măduva normală şi se răspândesc ulterior în sângele periferic. Adesea reprezintă peste 90% din leucocitele circulante.

b) Monoblastele, mieloblastele (precursorii granulocitelor) şi limfoblastele pot fi deosebite prin criterii morfologice ca şi prin tehnici citochimice şi imunohistochimice.

Scanned with OKEN Scanner

2. În **LEUCEMIILE CRONICE** există elemente mature, celule neoplazice proliferante sunt capabile să prezinte o maturare normală sau aproape normală. Avansarea procesului proliferativ evoluează în absenţa mecanismelor de control care limitează producţia celulară, încât linia celulară anormală umple şi înlocuieşte spaţiul din măduva osoasă.

Un alt mod de a clasifica leucemiile se bazează pe *celula de origină* (sau pe celula normală din măduvă cu care celula leucemică prezintă cele mai mari asemănări). De aici, forme precum: leucemie limfocitară, granulocitară, sau mielocitară, leucemie monocitară sau combinaţii ale acestora, de exemplu leucemii mielomonocitare.

Cea mai importantă distincţie - utilizabilă în terapie este separarea leucemiilor acute în **leucemii acute limfoide** (limfocitică, limfoblastică) şi **leucemii acute non-limfoide.**

Etiologie:

a) Leucemiile animalelor sunt produse de virusuri ARN. La om etiologia virală nu a fost demonstrată.

b) Leucemiile umane pot apare după expunere la radiaţii ionizante sau agenţi radiomimetici (de exemplu antimetaboliţi, cloramfenicol, benzen) care determină aplazie medulară.

c) Participarea genetică: *unele anomalii cromozomiale* prezintă o frecvenţă crescută în cursul leucemiilor acute limfoide.

1. Un exemplu este sindromul Down care este trisomia cromozomului 21.

2. **Translocaţii cromozomiale** sunt prezente la unele leucemii. În majoritatea cazurilor acestea apar la sau lângă sediul unei oncogene celulare. **Cromozomul Philadelphia** constituie un criteriu de diagnostic pentru leucemia mieloidă cronică. În tabelul de mai jos sunt redate şi alte exemple de anomalii cromozomiale cu implicaţii în diagnostic.

B. LEUCEMIILE MIELOIDE

1. LEUCEMIA CRONICĂ GRANULOCITARĂ (MIELOCITARĂ)

Este o neoplazie derivată din măduva osoasă, compusă în principal din granulocite în *diferite etape de maturare.* Numărul de leucocite depăşeşte de obicei 50 000/mm^3. Cromozomul Philadelphia este prezent în celulele măduvei în 90% din cazuri.

a) Clinic: bolnavul caracteristic este un adult cu granulocitoză în sângele periferic şi în măduva osoasă, prezentând în formula leucocitară o deplasare la stânga cu mielocite şi rare elemente blastice. Febra, splenomegalia şi oboseala sunt frecvent întâlnite.

b) Evoluţie şi prognostic: majoritatea bolnavilor cu leucemie mieloidă cronică trec într-o fază accelerată cu creşterea numărului de elemente blastice *(criza blastică)* sau proliferarea blastică pură în care celulele predominante sunt asemănătoare celulelor primitive mieloide, monocitare sau limfocitice. În majoritatea cazurilor, decesul se datorează crizei blastice.

Scanned with OKEN Scanner

Translocaţii cromozomiale şi oncogene asociate, prezente în diverse leucemii		
Tipuri de leucemie	Translocaţie	Oncogene asociate (şi situsul cromozomial)
Cronică mielogenă	t(9; 22)+	c-abl (9)
Acută mielogenă++	t(8; 21)	c-ets (8)
Acută promielocitară	t(15; 17)	c-erb (17)
Acută limfoblastică de tip T	t(11; 14)	
Acută limfoblastică cu celule de tip B	t(8; 14 sau 8; 22)	c-myc (8)

+ cromozomul Philadelphia
++ numai în anumite forme

2. **LEUCEMIA ACUTĂ NON LIMFOIDĂ (NON LIMFOCITARĂ)**

a) **Leucemia acută granulocitară (mielocitară)** este o neoplazie derivată din măduvă compusă din blaste şi promielocite.

Clinic: afectează adulţii şi este precedată prin câteva zile sau săptămâni de febră, slăbiciune şi hemoragii. La examenul fizic: peteşii, dureri sternale, adenopatii, splenomegalie, hepatomegalie. Tablou clinic de infecţie. Uneori, leucemia poate avea aspecte de leziune neoplazică tumorală din celule blastice (sarcom granulocitar sau clorom) cu localizări în: cap, gât şi intestin.

Date de laborator: tabloul sanguin prezintă: anemie, trombocitopenie, creşterea numărului granulocitelor, cu predominenţa blastelor. În măduva osoasă, se găseşte un infiltrat mieloblastic care înlocuieşte populaţia celulară normală. Prognostic: netratată, această formă de leucemie duce la deces în 1 - 3 luni, de obicei prin infecţii şi hemoragii. Cu mijloacele terapeutice curente, circa 50% din bolnavi au remisiuni, dar numai în 20% acestea sunt de lungă durată.

b) **Leucemia acută promielocitară** se caracterizează prin granulaţii citoplasmatice proeminente, aşa cum apar în promielocitul normal. Clinic, datorită eliberării unui factor procoagulant cu activitate de tromboplastină de către granule, 75% dintre bolnavi prezintă hemoragii sau sindrom de coagulare diseminată.

C. LEUCEMII LIMFOIDE

1. **Consideraţii generale**

a) Apariţia markerilor tumorali specifici pentru stadiile de diferenţiere ale celulelor T şi B a construit esenţial la înţelegerea proceselor limfoproliferative.

b) limfoamele pot deveni leucemice, uneori deosebirea între leucemii şi limfoame rămâne obscură.

2. **Leucemia limfocitară cronică** este o leziune a limfocitelor mici mature, având o rată joasă de proliferare. Circa 98% din cazuri sunt de tip B, leziunile cu celule T sunt mai agresive.

Scanned with OKEN Scanner

a) Clinic: apare în special la bătrâni. Bolnavii prezintă splenomegalie şi anemie. Uneori, bolnavul este asimptomatic.

b) Date de laborator: majoritatea bolnavilor au o limfocitoză marcată (peste 20 000/mm^3), unii au o limfocitoză uşoară nedepăşind 4000/mm^3. Măduva prezintă focare sau infiltrare limfocitică difuză.

c) Prognosticul: dacă diagnosticul este precoce, supravieţuirea este îndelungată, bolnavii dcedând prin alte afecţiuni ale senescenţei. Odată cu progresiunea bolii, apar infiltrate în organe. Rareori bolnavii dezvoltă un sindrom Richter cu transformarea într-un tip cu celule mari şi comportament agresiv, cu apariţia de noduli tumorali în diverse sedii.

3. **Leucemia acută limfoblastică** (limfoidă, limfocitară) se caracterizează prin proliferarea unui precursor limfoid blastic. Circa 80% au originea în celulele B (sau pre-B).

a) Clinic: apare mai frecvent la copii, fiind cea mai frecventă formă de leucemie a copilului. Bolnavii cu leucemie de tip B au vârsta medie de 4 ani, pentru cazurile cu leucemie cu celule de tip T, vârsta medie este de 7 ani.

b) Date de laborator. Măduva osoasă prezintă o înlocuire completă prin celule leucemice. Se constată un număr mare de limfocite (peste 50 000/mm^3) precum şi o masă mediastinală.

c) Evoluţie şi prognostic: rata de vindecare este de peste 50%, apropiindu-se de 75%.

4. **Leucemia cu celule păroase** (denumită anterior reticuloendotelioza leucemică) este o proliferare clonală cu grad scăzut a limfocitelor de tip B. Paradoxal, bolnavii prezintă pancitopenie, deşi alţii au leucemie evidentă.

a) Clinic: boala apare la indivizi de 40 - 50 de ani cu simptome corelate cu anemia (slăbiciune), trombocitopenie, sau leucopenie (predispoziţie la infecţii). Splenomegalia este aproape totdeauna prezentă, iar la o treime din bolnavi apare şi hepatomegalie.

b) Date de laborator: sunt prezente celule limfoide speciale cu prelingiri citoplasmatice proeminente *(celule păroase)* având şi caractere histochimice speciale. Măduva osoasă este înlocuită în grade variabile prezentând celule limfoide nesuprapuse, cu citoplasmă clară şi creşterea reticulinei. În splină, celulele înlocuiesc pulpa roşie, formând "lacuri" de sânge.

c) Evoluţie şi prognostic: în trecut, evoluţia clinică era prelungită iar splenectomia era terapia de elecţie. S-a constatat că leucemia cu celule păroase răspunde la alfa-interferon. Hematologic, valorile revin la normal, celulele păroase diminuă în sânge şi în măduvă. Alfa-interferonul şi splenectomia ameliorează semnificativ prognosticul cu supravieţuiri îndelungate şi posibil, vindecări în unele cazuri.

LEZIUNI MORFOPATOLOGICE ÎN LEUCEMII

MACROSCOPIC:

1. Culoarea albă a sângelui (care a făcut pe Virchow să dea numele de leucemie, leukos = alb) apare rareori, numai în cazurile cu conţinut extrem de ridicat de celule leucemice în sânge.

2. Infiltrarea leucemică a măduvei osoase apare de culoare cenuşiu-roşcată, ca jeleul de zmeură. Ca urmare a infiltrării leucemice rezultă osteoporoză şi osteoliză.

Scanned with OKEN Scanner

3. Infiltrate leucemice se constată în: ficat, splină, ţesutul limfoid şi, în sfârşit, în ţesutul conjunctivo-vascular din toate organele, în special în rinichi, gonade şi piele. Hepatosplenomegalia prezintă dimensiuni variabile; cea mai accentuată hepatosplenomegalie se găseşte în *leucemia mieloidă cronică.* Ţesutul limfoid nu este lezat în leucemia mieloidă cronică tipică, numai odată cu transformarea blastică a acestei leucemii sunt invadate organele hematoformatoare. În leucemia limfoidă cronică se găsesc totdeauna infiltrate leucemice în ţesutul limfoid ca şi în restul organelor. În leucemiile acute, se găsesc frecvent, în special la copil, infiltrate în sistemul nervos central. În general, infiltratele leucemice sunt difuze, cenuşii, dar în afara organelor hematoformatoare pot avea aspecte nodulare.

4. Consecinţele infiltratelor leucemice sunt infarctele din splină (frecvent) şi din măduva osoasă (rar). Uneori, infiltratele se pot necroza (de ex. în intestin). Infiltrarea leucemică a măduvei osoase determină anemie, granulocitopenie şi trombopenie.

MICROSCOPIC

Infiltratele leucemice au caractere citologice şi topografice specifice fiecărui tip de leucemie. În *măduva osoasă* infiltrarea leucemică dă un tablou citologic monomorf. Eritropoieza şi megacariocitele sunt mult diminuate, celulele grase sunt dispărute complet. În *ficat:* leucemia mieloidă cronică dă o infiltrare marcată în sinusoide, leucemia limfoidă cronică infiltrează puternic spaţiile porte, leucemiile blastice infiltrează atât sinusoidele cât şi spaţiile porte. *Splina* reprezintă în leucemia mieloidă cronică o infiltrare marcată în pulpa roşie, în timp ce foliculii sunt atrofiaţi. În leucemia limfoidă cronică se observă, invers, mărirea foliculilor limfoizi. Leucemiile blastice infiltrează atât pulpa roşie, cât şi pulpa albă. În *ganglionul limfatic,* leucemia mieloidă cronică infiltrează predominant sinusurile şi ţesutul perisinusal; leucemia limfoidă cronică şi leucemia blastică infiltrează predominant pulpa.

CAUZELE DE MOARTE ÎN LEUCEMII

Bolnavii cu leucemie mor prin insuficienţa măduvei osoase şi/sau insuficienţă imunologică. Infiltrarea leucemică în măduvă determină scăderea granulocitelor, hematiilor şi a trombocitelor. Infiltrarea leucemică în ţesutul limfoid reduce numărul limfocitelor imunologic active, încât imunitatea umorală şi celulară diminuează.

Insuficienţa granulocitelor şi a sistemului limfoid permite apariţia unor infecţii grave microbiene şi micotice.

Circa o treime din bolnavi mor cu hemoragii masive (gastro-intestinale, cerebrale şi pulmonare).

FRECVENŢA

Se consideră că anual mor în lume circa 500 000 oameni de leucemie. Frecvenţa este variabilă în funcţie de ţară şi de vârstă. Leucemiile cronice (mieloidă şi limfoidă) apar cu maximum de frecvenţă între 60 - 70 de ani, dar există cazuri de leucemie mieloidă cronică şi la copil. La copilul mic se cunoaşte o formă specială de leucemie mieloidă: leucemia mielomonocitară. Leucemiile acute au două maxime de frecvenţă: în primul deceniu de viaţă (la copii de 4 - 5 ani) şi la bătrâni. Cea mai frecventă leucemie acută la copil este

Scanned with OKEN Scanner

leucemia limfoidă acută, în timp ce leucemia mieloidă acută se întâlneşte în special la adult.

3. *LEUCOPENIILE*

Cuprind granulopeniile (în special scăderea neutrofilelor) şi limfopeniile.

1. **Granulopeniile** se clasifică în: a) granulopenii prin tulburări de formare şi b) prin distrugere accelerată.

a) *GRANULOPENIILE PRIN TULBURĂRI DE FORMARE* reprezintă o parte din panmieloftizii. Apar în leziunile medulare din leucemiile acute, în anemia pernicioasă sau după tratamente intense cu citostatice.

b) *GRANULOPENIILE PRIN DISTRUGERE ACCELERATĂ* sunt de cauză imună şi toxică. Cele mai importante sunt imunogranulopeniile legate de utilizarea medicamentelor.

Imunogranulopeniile medicamentoase sunt denumite şi *AGRANULOCITOZE* (Lennert) deoarece determină scăderea *tuturor* granulocitelor, a treptelor celulare intermediare şi monocitelor. Limfocitele, eritrocitele şi trombocitele nu sunt modificate. Următoarele medicamente pot da granulopenii: analgeticele şi antipireticele (în special piramidonul), produsele psihofarmaceutice (clorpromazinul), antiepilepticele, tireostaticele (derivaţii de tiouracil) şi sulfamidele. Riscul unei agranulocitoze după piramidon este de 1/4000 - 1/5000 (Lennert).

Patogenia granulopeniilor medicamentoase este următoarea: medicamentul, care reprezintă o haptenă, se leagă cu o proteină din sânge, devenind un antigen complet. Acesta determină formarea anticorpilor specifici. Repetarea ingestiei mediamentului face să crească formarea de anticorpi. Anticorpul şi antigenul complet formează complexe solubile care se fixează pe suprafaţa granulocitelor determinând, sub acţiunea complementului, liza acestora. O parte din medicamentele menţionate exercită şi o acţiune toxică asupra granulocitelor. Agranulocitoza medicamentoasă debutează acut şi evoluează spre deces prin infecţii generalizate.

2. **Limfopeniile** pot fi ereditare şi dobândite. Cea mai importantă formă ereditară este *agamaglobulinemia* de tip elveţian în care toate organele limfoide sunt foarte sărace sau lipsite complet de limfocite.

Limfopenii dobândite se constată în: caşexia tumorală, inaniţie, limfoamele maligne, eliberarea în circulaţie a hormonilor corticoizi (de ex. în stimularea suprarenalei prin ACTH şi în boala Cushing). Limfopenia determină scăderea apărării imunitare şi favorizează infecţiile.

C. MORFOPATOLOGIA TROMBOCITELOR

I. CREŞTEREA TROMBOCITELOR

O creştere a numărului de trombocite (peste 300 000/mm^3) apare reactiv **(trombocitoză)** în stări infecţioase sau în diminuarea funcţiei splenice de acumulare a trombocitelor (de ex. în splenectomie sau în atrofia splinei).

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea neoplazică a numărului de trombocite este denumită **trombocitemie**. Apare rareori izolată, mai frecvent însoţeşte alte boli mieloproliferative: stadiul iniţial al leucemiei mieloide cronice, policitemia rubra vera, osteomielosclerozele. Trombocitemia izolată (esenţială) duce la creşteri foarte mari ale trombocitelor în sânge (până la 10 milioane/mm^3). Corespondentul anatomopatologic este o creştere marcată a megacariocitelor în măduva spinării. Ficatul şi splina sunt mărite şi infiltrate cu megacariocite.

II. *DIMINUAREA TROMBOCITELOR (TROMBOPENII)*

1. TROMBOPENII PRIN PERTURBAREA FORMĂRII

Apar două citostatice, röntgenterapie sau în cadrul panmieloftiziilor. Simptomul clinic cel mai important este hemoragia.

2. TROMBOPENII PRIN DISTRUGEREA ACCELERATĂ

a) **FORME CORPUSCULARE - TROMBOPATIILE**

Se caracterizează prin tulburări funcţionale ale trombocitelor. Numărul şi durat de viaţă a trombocitelor pot fi nemodificate. Exemple: 1. Trombastenia hemoragică ereditară (Glanzmann), 2. Trombocitopatia constituţională (Willebrand-Jürgens), 3. Perturbarea de maturaţie polifilă (Hegglin); 4. Trombocitopenia familială cu eczemă şi predispoziţie la infecţii (sindromul Wiskott-Aldrich).

b) **FORME EXTRACORPUSCULARE**

Se caracterizează printr-o distrugere a trombocitelor normal formate, prin anticorpi, toxine sau acţiune mecanică.

1. **Trombopenii imunologice** (imunotrombopenii)

a) *PRIN IZOANTICORPI:* apare la nou-născuţi, prin izoanticorpi materni antitrombocitele de la nou-născut.

b) *PRIN AUTOANTICORPI* (purpura trombocitopenică idiopatică Werlhoff). Este cea mai frecventă imunotrombopenie. Poate evolua acut sau cronic. Este produsă prin autoanticorpi antitrombocite şi/sau antimegacariocite. Megacariocitele apar înmulţite în măduva osoasă, alteori sunt diminuate sau absente prin acţiunea anticorpilor. Eritropoieza medulară este crescută. Clinic, boala prezintă hemoragii difuze.

c) *IMUNOTROMBOPENII MEDICAMENTOASE* apar ca şi agranulocitozele prin anticorpi puşi în libertate sub acţiunea medicamentelor, de exemplu chinina şi chinidina. Intervine probabil şi o acţiune toxică directă a medicamentelor asupra trombocitelor sau la nivelul măduvii osoase.

2. **Trombopenii mecanice**

Se întâlnesc în proteze de valvă cardiacă şi în coagulopatia de consum.

3. **Trombopenii prin acumulare în splină**

În splenomegaliile de cauză variată se pot acumula circa 90% din trombocite, care prin acest mecanism sunt scoase din circulaţie. Totodată, trombocitele acumulate în splină sunt distruse ceva mai rapid. Rezultă astfel trombopenii.

Scanned with OKEN Scanner

D. PATOLOGIA CELOR TREI SISTEME HEMATOPOIETICE MEDULARE

Cele trei sisteme medulare hematoformatoare (eritro, granulo şi trombocitopoeza) pot fi concomitent lezate.

1. EXCESUL DE ERITRO, MIELO ŞI TROMBOPOIEZĂ

a) POLICITEMIA RUBRA VERA (VAQUEZ-OSLER)

Tabloul hematologic constă în: creşterea eritrocitelor până la 7 - 12 milioane/mm^3, creşterea leucocitelor până la 10 000 - 20 000/mm^3 şi a trombocitelor până la 1 milion/mm^3 (favorizează apariţia trombozelor). Volumul sanguin este crescut de 2 - 3 ori favorizând apariţia hipertensiunii şi supraîncărcarea cordului.

Anatomo-patologic, organele sunt pline cu sânge (pletoră). Măduva osoasă este roşie-brună şi intens hiperplaziată. Microscopic toate cele trei sisteme hematogene sunt intens hiperplaziate. Splina este moderat mărită, cu spaţiile perisinusale pline cu hematii. Frecvent apar tromboze, cu infarcte consecutive în: creier, miocard, splină. La circa 1/3 din bolnavi se găsesc hemoragii masive. La sfârşit se constată semne de hipertensiune (hipertrofie cardiacă stângă, arterioscleroză).

b. MIELOFIBROZA ŞI OSTEOMIELOSCLEROZA

Se caracterizează prin: fibroză în măduva hematogenă şi hematopoieză extramedulară cu invazia în sângele periferic a treptelor celulare intermediare ale celor trei sisteme hematopoietice; deoarece fibrozei medulare i se asociază frecvent şi osteoscleroza, boala este denumită şi osteomielosclerozâ.

1. **Osteomielosclerozа primară** se manifestă printr-un mare număr de megacariocite atipice şi o mielo şi trombopoieză accentuate. Ţesutul conjunctiv medular este hiperplaziat. Ficatul şi în special splina (tumori splenice gigante) sunt mărite, cu focare întinse de hematopoieză. Pe lângă această formă de osteomielosclerozâ există şi o altă formă, netumorală, ci imunologică. În osteomielosclerozа imunologică, aspectul microscopic caracteristic în măduvă este prezenţa "statelor fibrilare" (Lennert). Acestea sunt cuiburi de fibre reticulare de aspect stelat în centrul cărora se găsesc precipitate de fibrină. Hiperplazia medulară este mai mică în această mielosclerozâ. Nu se găsesc megacariocite gigante.

2. **Osteomielosclerozа secundară** apare în cadrul bolilor metaproliferatv ca: plicitemia rubra şi leucemia mieloidă cronică.

Deoarece există limite neprecise între diferitele neoplazii ale măduvei osoase a fost propus termenul de *boli mieloproliferative* (Dameshek) care cuprinde:

Hemoblastozele eritropoiezei	eritremia acută şi cronică
Hemoblastozele mielopoiezei	leucemia mieloidă acută şi cronică
Hemoblastoza trombopoiezei	trombocitemia
Neoplazii mixte	eritroleucemie, policitemia rubra vera şi osteomielosclerozа

Scanned with OKEN Scanner

2. DIMINUAREA ERITRO, GRANULO ŞI TROMBOCITELOR

PANHEMOCITOPENIILE

În panhemocitopenii, măduva osoasă este aplazică, înlocuită sau hiperplazică.

1. **Panhemocitopenii prin tulburări de formare** (Panmieloftizia).

Sunt de cauză necunoscută (idiopatice) sau apar secundar după: substanţe toxice (benzol), medicamente (cloramfenicol), iradiere (reactoare atomice, raze X). Anatomopatologic, măduva hematogenă este aproape total înlocuită prin ţesut gras. Bolnavii mor prin infecţii datorită lipsei de granulocite sau prin hemoragii, datorită lipsei de trombocite.

2. **Panhemocitopenii prin distrugerea accelerată**

Se cunosc forme corpusculare şi extracorpusculare.

1. *PANHEMOCITOPENII CORPUSCULARE* (hemoglobinuria paroxistică nocturnă Marchifava).

Este vorba de o mutaţie somatică cu formarea de celule hematogene susă anormale, ducând la defecte în toate cele trei sisteme medulare: eritrocitele leziuni de membrană care le fac susceptibile de hemoliză, leucocitele şi trombocitele sunt scăzute la număr. Trombopenia determină hemoragii, dar sunt posibile şi tromboze în special portale. Hemoliza are loc în somn (nu neapărat noaptea), urmată de hemoglobinurie şi hemosideroză renală.

2. *PANHEMOCITOPENII EXTRACORPUSCULARE*

Sunt produse prin autoanticorpi, uneori sub acţiunea medicamentelor. În măduva osoasă apare o hiperplazie hematopoietică compensatorie. Splina este adesea mărită.

E. TUMORILE MĂDUVEI OSOASE

MIELOMUL MULTIPLU (MIELOMUL PLASMOCITAR)

Este cea mai frecventă tumoră malignă a măduvei osoase şi a osului. Imunologic,se asociază cu o creştere monoclonală a imunoglobulinelor, în special IgG.

Macroscopic se constată o infiltrare difuză sau nodulară, tumorală, cenuşiu-albicioasă a măduvei osoase. Oasele prezintă osteoporoză şi osteoliză cu distrugerea corticalei. Localizările osoase preferenţiale sunt: calota craniană şi vertebrele. Distrugerea osoasă determină fracturi spontane. În 50% din cazuri se găsesc leziuni renale. Rinichii sunt măriţi, albicios-slăninoşi. Metastazele plasmocitomului apar predominant în splină, ficat şi ganglioni. Microscopic, mielomul este constituit din plasmocite mai mult sau mai puţin tipice. Imunoglobulinele secretate se depun în tumoră ca paraamiloid sau ca paraamiloidoză generalizată. Infiltrarea măduvei cu plasmocite determină depopularea acesteia cu consecinţele respective: anemie, granulocitopenie, trombopenie. Distrugerile osoase dau hipercalcemie cu depuneri de calciu în rinichi şi plămân. Rinichiul prezintă depuneri de

Scanned with OKEN Scanner

proteine în lumenul tubilor (albumina Bence-Jones) sub formă de cilindri, picături proteice în epiteliul renal, fibroză interstiţială şi atrofie tubulară.

F. GANGLIONUL LIMFATIC

I. LEZIUNI METABOLICE

1. ACUMULĂRI DE SUBSTANŢE

a) *PIGMENŢI:* acumularea de pigmenţi, determină în funcţie de cantitate o culoare brună sau negricioasă a ganglionilor. Pigmentul antracotic este transportat din plămân în ganglionii regionali, apoi în ganglionii supraclaviculari şi parapancreatici. Se acumulează în celulele reticulare antrenând o înmulţire a fibrelor de colagen şi o scădere a numărului de limfocite. În ganglioni se mai pot găsi: melanină transportată din melanoamele benigne şi maligne, hemosiderină, consecutiv resorbţiei de sânge, pigmenţi biliari, etc.

b) *PROTEINE:* sub formă de hialin şi amiloid.

c) *LIPIDE:* în hiperlipemii, substanţe lipidice de contrast folosite în limfografii, lipidoze acumulative. Lipidele se acumulează în macrofage şi celule gigante.

2. MODIFICĂRI REGRESIVE - ATROFIE

Atrofia ganglionară evoluează paralel cu hiperplazia ţesutului conjunctiv sau lipomatos (atrofie fibromatoasă sau lipomatoasă). Ganglionii sunt măriţi, dar parenchimul limfatic este redus.

II. INFLAMAŢII (LIMFADENITE)

Toate structurile ganglionare pot participa în cadrul limfadenitelor nespecifice şi specifice. Se deosebesc următoarele leziuni elementare ganglionare:

a) **HIPERPLAZIA LIMFOIDĂ**

Poate fi *difuză* la nivelul pulpei ganglionare sau *foliculară* când se localizează în centrii germinativi. Aceştia prezintă mitoze şi numeroase macrofage. O a treia variantă de hiperplazie limfoidă este *hiperplazia nodulilor T* din zona paracorticală.

b) **REACŢII RETICULOHISTIOCITARE**

Creşterea numărului de macrofage în sinusurile ganglionare este denumită *catar sinusal* sau *histiocitoză sinusală.* Hiperplazia celulelor reticulare din pulpa ganglionară şi din nodulii T este denumită *reticulocitoză.*

c) **INFILTRAREA GANGLIONARĂ CU GRANULOCITE ŞI MONOCITE**

Granulocitele neutrofile se întâlnesc în infecţii bacteriene; uneori formează abcese. Monocitele predomină în unele infecţii, de ex. în salmoneloze. Granulocitele eozinofile se găsesc în inflamaţiile parazitare.

FORME DE LIMFADENITĂ

Dintre foarte numeroase forme de limfadenită, menţionăm pe cele mai importante:

Scanned with OKEN Scanner

1. **Limfadenita nespecifică**

Este cea mai frecventă afecţiune ganglionară, care duce la excizia ganglionului pentru examen histopatologic. Apare în foarte multe infecţii microbiene sau virale. Microscopic se observă: hiperplazia foliculilor limfatici, plasmocitoză, histiocitoză sinusală.

2. **Sarcoidoza**

Leziunea constă din plaje mari de celule epiteloide fără cazeificare dar cu celule gigante multinucleate. Mai târziu, se adaugă şi scleroza. Sunt lezaţi în special ganglionii supraclaviculari şi cervicali, mai rareori, ganglionii aexilari şi inghinali.

3. **Tuberculoza**

Sunt lezaţi în special ganglionii cervicali, care sunt măriţi şi cazeificaţi. TBC ganglionară apare limfogen sau hematogen. Microscopic găsim foliculi TBC şi cazeificare centrală. Limfadenita cazeoasă se poate ramoli, ducând la abcese reci sau se calcifică şi se osifică.

4. **Toxoplasmoza**

Contagiunea în toxoplasmoza ganglionară are loc oral. Sediul de predilecţie este situat în ganglionii cervicali. Microscopic se observă: mici zone cu celule epiteloide, hiperplazia limfoplasmocitară şi histiocitoză sinusală. Uneori se pot întâlni zone de necroză în corticala ganglionului. Leziunea este destul de asemănătoare cu cea din TBC sau bruceloză. Pentru precizare este necesar testul Sabin-Feldman şi reacţia de fixare a complementului.

5. **Limfadenita pseudotuberculoasă**

Localizarea are loc în ganglionii mezenterici, în special în zona ileocecală. Agentul cauzal este Yersinia pseudotuberculosis care pătrunde în intestin odată cu alimentele infectate. Macroscopic, ganglionii sunt măriţi; la secţiune prezintă mici zone gălbui, purulente. În peritoneu se poate găsi o cantitate mică de serozitate. Microscopic se observă mici abcese însă fără leziuni destructive şi fără perforarea capsulei ganglionare. Se asociază totdeauna o hiperplazie reticulară, centri germinativi mari şi plasmocite.

Limafadenita pseudo-tuberculoasă trebuie diferenţiată de *limfadenita mezenterică nespecifică* care nu prezintă abcese ci numai o hiperplazie limfoidă şi numeroase plasmocite în sinusurile ganglionare dilatate. Această afecţiune apare exclusiv la copii, în urma infecţiilor rinofaringiene. Este probabil produsă prin adenovirusuri.

6. **Limfadenite reticular-abcedante**

Sunt afecţiuni în prezent destul de rare: apar în tularemie, limfogranulomatoză inghinală şi boala ghearelor de pisică. Tularemia se găseşte numai la cei care vin în contact cu animalele sălbatice (vânători); limfogranulomatoza benignă, în prezent o raritate, lezează ganglionii inguinali şi ileocecali; boala ghearelor de pisică (agent cauzal este o infecţie cu chlamidii sau, mai probabil, mici bacili incomplet identificaţi) este transmisă prin zgârietura pisicii aparent sănătoasă. În această ultimă afecţiune (mai puţin rară) ganglionii sunt măriţi şi pot abceda. Microscopic se observă în toate aceste boli microabcese, proliferare reticulară marcată, histiocitoză sinusală, hiperplazia centrilor germinativi şi plasmocite.

Scanned with OKEN Scanner

7. **Limfadenite purulente banale**

Sunt produse de germeni piogeni, în special stafilococi. Au aspect supurativ adesea cu perforarea ganglionului. Microscopic, în jurul zonelor abcedate nu se găseşte proliferarea reticulară din limfadenitele reticular-abcedante, ci macrofage mari şi ţesut de granulaţie, care se cicatrizează. Sediul cel mai frecvent este regiunea inghinală, mai rar regiunea cervicală.

8. **Limfadenita dermatopatică** (reticuloza lipomelanotică)

În bolile cronice de piele pruriginoase, de ex. în eritrodermie, apare o reacţie ganglionară caracterizată printr-o reticulocitoză marcată, hiperplazie foliculară şi plasmocitoză. Celulele reticulare conţin melanină şi uneori picături de grăsime (reticuloză lipomelanotică).

9. **Limfadenopatia din SIDA**

Bolnavii cu AIDS - related complex (ARC) pot prezenta o limfadenopatie generalizată. Microscopic, centrii germinali (foliculii) sunt hiperplazici la care se asociază o plasmocitoză considerabilă.

Bolnavii cu SIDA complet dezvoltată prezintă unele leziuni ganglionare caracteristice dar nu patognomonice: hiperplazie limfatică urmată de liză, care progresează spre depleţie limfocitară (absenţa centrilor germinativi cu pierderea limfocitelor în alte zone ganglionare, până la dispariţia aproape totală a structurii ganglionare - aspect de *ganglion ars*).Poate fi prezentă o infecţie inaparentă micobacteriană. Sunt necesare metode speciale de colorare, deoarece la bolnavii cu imunosupresie, reacţia granulomatoasă de obicei este inaparentă. Uneori în ganglionii limfatici de la bolnavii cu SIDA se pot găsi aspecte de sarcom Kaposi.

10. **Adenopatia imunoblastică (Limfadenopatia angio-imunoblastică)** este considerată ca o deficienţă a celulelor T, posibil indusă medicamentos.

Clinic, bolnavii adulţi de vârstă mijlocie au febră, transpiraţii, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, roşeaţa tegumentelor, prurit. Adenopatia imunoblastică este o stare precanceroasă, unii bolnavi evoluând spre limfoame non Hodgkin cu celule T.

Morfopatologic, predomină proliferarea a numeroase vase mici arborizate. Sunt prezente: imunoblaste, plasmocite şi un material amorf acidofil, interstiţial.

Evoluţie: puţini bolnavi răspund la citotoxice, majoritatea sucombă prin infecţii.

11. **Limfadenită sifilitică**

În luesul primar apar modificări caracteristice în ganglionii regionali: centrii germinativi sunt mari şi hiperplaziaţi; prezintă mici zone de celule epiteloide şi în special o perilimfadenită cu modificări inflamatorii vasculare marcate (infiltrat inflamator limfo-plasmocitar). Septurile ganglionare prezintă de asemenea leziuni de vasculită limfoplasmocitară.

Modificări similare, dar mai puţin evidente, apar şi în luesul secundar. În luesul terţiar, leziunile ganglionare sunt foarte rare: se observă modificări asemănătoare cu cele din TBC proliferativă sau cazeoasă (în cazul luesului, necroza este denumită gomoasă).

Scanned with OKEN Scanner

12. **Limfadenite rare**

LEZIUNI DE PSEUDO-SARCOIDOZĂ corespund celor din sarcoidoză, dar apar în ganglionii regionali ai carcinoamelor, în special după iradiere, ca expresie a imunităţii mediate celular.

"HISTIOCITOZĂ SINUSALĂ CU LIMFADENOPATIE" (Rosai şi Dorfman) evoluează clinic cu limfadenopatie masivă predominant cervicală, febră şi limfocitoză. Microscopic se observă o dilataţie marcată a sinusurilor ganglionare, care sunt pline cu histiocite prezentând nucleoli proeminenţi eozinofili. Histiocitele prezintă o intensă activitate fagocitară conţinând resturi de hematii şi de limfocite. Boala este în principiu benignă.

III. TUMORI

TUMORI BENIGNE

Sunt extrem de rare (hemangioame şi limfangioame). **Limfomul benign** (descris de Castleman) este localizat în special în mediastin, ca o masă tumorală (de 5 - 15 cm), descoperită întâmplător la o radioscopie sau datorită tulburărilor de compresie. Microscopic se observă foliculi limfoizi mici, bogaţi în vase conţinând în centru mase hialine. Ţesutul interfolicular prezintă vase numeroase şi cantităţi variabile de plasmocite, eozinofile şi imunoblaste.

TUMORI MALIGNE

Aproape toate tumorile maligne primare ale ganglionului limfatic sunt limfoame maligne, provenind din celulele parenchimului ganglionar şi, mai rar, din histiocite. Cu totul excepţional se găsesc angiosarcoame. Limfomele maligne curpind: boala Hodgkin (limfogranulomatoza malignă) şi limfoamele nehodgkiniene).

BOALA HODGKIN

Reprezintă un limfom malign a cărui caracteristică microscopică este *celula gigantă Sternberg:* celula Sternberg îşi ia numele de la patologistul austriac Sternberg care a descris-o în 1897. Ceva mai târziu, în 1902, a fost descrisă de Dorothy Reed. Este de talie mică - 10 - 40μ -, citoplasmă moderat bazofilă, nucleu lobat (uneori doi sau mai mulţi nuclei) cu nucleol mare, proeminent, acidofil. A doua trăsătură microscopică importantă este aspectul *citologic polimorf:* alături de celulele Sternberg se găsesc totdeauna celule reticulare, limfocite, eozinofile, granulocite şi plasmocite. În unele forme se găsesc numeroase fibroblaste. Uneori, în stadiile iniţiale pot apare celule epiteloide. Se constată de asemenea, în grade variabile, zone cicatriceale şi necroză de coagulare.

Macroscopic:

Aspectul ganglionilor variază în funcţie de etapa evolutivă. La început sunt moi, uniformi, roşcat-albicioşi. Mai târziu, apar la secţiune focare de necroză, gălbui-albicioase şi zone de fibroză albicios-cenuşii. Ganglionii limfatici sunt *totdeauna* lezaţi în boala Hodgkin. În ordinea frecvenţei, localizările ganglionare sunt: retroperitoneală, mediastinală, cervicală, axilară şi inghinală. Pentru examenul bioptic este deci preferabil să se preleveze ganglioni cervicali sau axilari. Ulterior apar leziuni în restul organelor, predominant în splină, ficat, măduva osoasă. Splina este moderat mărită, la

Scanned with OKEN Scanner

secţiune se găsesc noduli albicioşi de la câţiva mm la câţiva cm care tranşează pe fondul pulpei roşii (splină porfir sau în cârnat ţărănesc).

Microscopic:

Se deosebesc patru forme microscopice diferite:

1. Forma cu predominanţă limfocitară
2. Forma nodular sclerozantă
3. Forma cu celularitate mixtă
4. Forma cu depleţie limfocitară.

Particularităţile anatomoclinice ale acestor forme sunt rezumate în tabelul următor.

Formele bolii Hodgkin:

frecvenţă, vârstă, localizare primară, aparenţa de viaţă (după Lennert)

Forma microscopică	procent %	Frecvenţa maximă (deceniul)	Sediul primar preferenţial	Speranţa de viaţă *medie* (ani)
Cu predominanţă limfocitară	3	4	cervical	peste 10 ani
Nodular-sclerozantă	35	3	mediastinal supraclavicular	peste 4 ani
Cu celularitate mixtă	50	6	cervical abdominal	circa 2,5 ani
Cu depleţie limfocitară	12	7	abdominal	circa 1,5 ani

1. **Forma cu predominanţă limfocitară** este adesea limitată la ganglionii cervicali şi se extinde rareori. Microscopic se observă celule Sternberg, numeroase limfocite, adesea grupe de celule epiteloide, rare eozinofile, niciodată neutrofile, niciodată fibroză intensă, niciodată necroză. Prognosticul este relativ bun. Vindecările nu sunt rare.

2. **Forma nodular-sclerozantă** apare predominant la adulţi tineri. Se localizează cu precădere în mediastin, de unde se extinde supraclavicular, dar adesea şi în axilă. Rareori se extinde subdiafragmatic. Microscopic are o tendinţă marcată la scleroză, care înconjoară ţesutul limfogranulomatos, realizând aspecte nodulare (nodular-sclerozante). Celulele tipice Sternberg-Reed sunt în număr redus. În schimb apar numeroase celule lacunare mari cu limite citoplasmatice nete. Citoplasma este palidă şi pare golită, încât nucleul pluteşte într-un spaţiu gol. Nucleii prezintă o cromatină fină, egală şi nucleolii mici. Celulele lacunare sunt foarte sugestive pentru forma cu scleroză nodulară. Se mai constată numeroase eozinofile şi neutrofile. Necrozele sunt frecvente. Prognosticul este mai sever decât în forma 1, dar există vindecări de 10 - 20 ani, probabil şi mai lungi.

3. **Forma cu celularitate mixtă** caracterizată prin aspectul citologic polimorf (pestriţ) descris clasic de Sternberg. Eozinofilele, granulocitele

Scanned with OKEN Scanner

neutrofile, necrozele şi fibroza sunt frecvente. Debutează de obicei în ganglionii cervicali, dar adesea sunt lezaţi concomitent şi ganglionii paraaortici. Prognosticul este încă mai sever decât în formele 1 şi 2 dar depinde esenţial de extinderea bolii în momentul diagnosticării.

4. **Forma cu depleţie limfocitară** este dominată de o celularitate bogată, cu foarte numeroase celule Sternberg, uneori atipice. În acest caz vorbim de sarcom Hodgkin. Toate celelalte tipuri celulare diminuă. Apare cel mai des în deceniul opt de viaţă Prognosticul este grav.

Prin terapie, datorită scăderii celularităţii şi fibrozării, aceste tipuri histologice se modifică.

LIMFOAME MALIGNE NON HODGKIN

Reprezintă circa 10% din totalitatea tumorilor maligne. Apar în special la subiecţi de vârstă mijlocie sau la senescenţi. Prezintă o frecvenţă în creştere.

A. **Factori etiologici**

1. Etiologia este necunoscută, dar este singura asociere cu alterări ale mecanismelor de control imunoreglatorii.

a) La bolnavii cu *defecte imunologice congenitale* (ataxia telangiectatică, sindromul Wiskott-Aldrich) frecvenţa limfoamelor maligne este de circa 50 de ori mai mare.

b) Bolnavii cu perturbări imunologice dobândite (sindromul Sjögren, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, boala Hashimoto, SIDA) prezintă o creştere a frecvenţei limfoamelor ca şi bolnavii în vârstă sau cei cu funcţii imunologice alterate produse prin medicamente (de exemplu imunosupresia în caz de transplantare).

2. Unele *virusuri şi substanţe chimice* au fost implicate în etiologia limfoamelor.

a) *Virusul Epstein-Barr* care nu este intrinsec oncogenic reprezintă un stimulator puternic policlonal pentru stimularea celulelor B. Este implicat etiologic în cazurile africane de *limfom Burkitt*, un limfom cu celule B.

b) Unele produse chimice, de exemplu Dilantinul, alterează suprafaţa membranelor unor limfocite, interferând cu controlul imunoreglator şi provocând proliferarea celulară, care favorizează dezvoltarea limfoamelor.

3. În unele limfoame apar *modificări specifice cromozomiale la nivelul proto-oncogenelor celulare.* În limfomul Burkitt există o translocaţie între cromozomul a (sediul proto-oncogeniei c-myc) şi unul din cromozomii purtători de gene pentru porţiuni ale moleculei de imunoglobuline.

a) În 90% din bolnavii cu limfom Burkitt, translocaţia implică cromozomul 14, care transportă gena pentru lanţuri grele.

b). La 10% din bolnavii cu limfom Burkitt translocaţia implică fie cromozomul 22 care transportă gena lanţului lambda sau cromozomul 2 care transportă gena lanţului kappa.

4. *Complicaţii infecţioase:* modificările imunoreglatorii predispun bolnavii cu limfoame la boli infecţioase. Limfoamele B în general predispun la infecţii bacteriene, datorită creşterii catabolismului imunoglobulinelor şi a supresiei funcţiei celulelor B. Limfoamele cu celule T predispun mai frecvent la infecţii virale, micobacteriene sau micotice.

Scanned with OKEN Scanner

B. **Concepţii generale**

1. Limfoamele reprezintă expansiuni clonale ale limfocitelor, blocate în stadiile de diferenţiere B şi T. Celulele acestor tumori repetă caracteristicile funcţionale ale analogilor normali.

2. **Clasificarea limfoamelor** este în permanentă schimbare, pe măsura creşterii cunoştinţelor privind sistemul limfoid.

a) Diversele clasificări ţin seama de:

1. Celula prezumată de origină: B sau T.
2. Mărimea şi morfologia celulei: mică, clivată, mare, mixtă mică şi mare.
3. Modalitatea leziunii nodulare: infiltrare difuză, agregate nodulare.
4. Gradul de diferenţiere: bine diferenţiat, slab diferenţiat, nediferenţiat.
5. Gradul şi prognosticul: grad scăzut (prognostic favorabil); grad intermediar (prognostic intermediar); grad înalt (prognostic grav).

b) Indiferent de originea celulară B sau T, istoria naturală a limfoamelor este mai uşor de înţeles dacă avem în vedere trei concepte: *rata de proliferare, mobilitatea celulară* şi *progresia neoplazică*. Diseminarea limfoamelor non-Hodgkin este diferită de a bolii Hodgkin.

c) În noua clasificare a limfoamelor "WORDING FORMULATION" pentru uzul clinic aceste tumori se clasifică în trei grade evolutive: de grad scăzut, de grad intermediar şi de grad înalt. Această clasificare are valoare prognostică şi consecinţa terapeutice.

C. **Limfoame de tip B**

Reprezintă 65% din toate limfoamele non Hogdkin.

1. **Limfomul cu celule mici limfocitice, limfocitic bine diferenţiat**

a) Această formă este corespondentul limfo-ganglionar al leucemiei cronice limfocitare şi se poate transforma într-o fază leucemică. Bolanvii sunt în vârstă, mulţi dintre ei prezintă leziuni ale grupelor ganglionare.

b) Morfopatologic, celulele sunt mici cu un nucleu rotund. În unele cazuri, se observă o diferenţiere plasmocitoidă (Macroglobulinemia Waldenström); aceste tumori produc un pick IgM în ser şi pot produce amiloidoza.

c) Supravieţuirea medie este de 8 - 10 ani.

2. **Limfomul cu celule mici clivate (cu limfocite slab diferenţiate).**

a) Acest tip de limfom derivă din celule normal prezente în foliculi sau în centrii germinativi din ganglionii limfatici. Din această cauză, tipul respectiv şi tipurile înrudite (mixte şi cu celule mari) sunt denumite limfome centrocitice; reprezintă circa 50% din toate limfoamele.

1. Datorită originii, aceste limfoame pot reproduce centrii germinativi normali, având o modalitate de creştere nodulară.

2. *Creşterea foliculară* se găseşte numai în limfoamele cu celule B, dar niciodată în tumorile cu celule B. Limfoamele foliculare au un prognostic mai bun decât formele difuze.

b) Anatomo-patologic, limfoamele cu celule mici "clivate" prezintă nuclei indentaţi "clivaţi". Majoritatea bolnavilor prezintă leziuni difuze ganglionare, splenice şi medulare, deoarece aceste celule "locuiesc" în centrii grminativi ai ţesutului limfoid.

Scanned with OKEN Scanner

c) Deşi de malignitate joasă, acest limfom este incurabil dar supravieţuirile sunt de lungă durată (8 - 10 ani) dacă nu intervine o transformare într-un limfom cu celule mari.

3. **Limfomul mixt cu celule mici şi mari** prezintă un amestec de celule mici şi mari. Are dispoziţie foliculară. Are malignitate scăzută.

4. **Limfoame cu celule mari:** sunt mai agresive şi de obicei *difuze* (cu prognostic mai sever) sau cu aspect folicular.

a). Limfoamele cu celule mari pot apare *de novo* sau pot rezulta prin transformarea unui limfom cu celule mici. Tumorile încep de obicei într-un loc, precum gâtul sau axila şi se extind, formând mase tumorale în splină sau în ficat.

b) Morfologic, celulele prezintă nuclei mari, cu nucleoli. Nucleii pot fi clivaţi sau neclivaţi. Majoritatea tumorilor sunt de grad intermediar dar unele tumori prezintă celule; prezintă asemănări cu imunoblastele cu citoplasmă plasmocitoidă, fiind clasificate ca limfoame cu malignitate înaltă. Aceste tumori, denumite limfoame *imunoblastice cu celule mari,* se asociază cu perturbări imunologice precum sindromul Sjögren.

c) Prognosticul limfoamelor cu celule B mari este destul de rezervat, dar în prezent peste 50% din bolnavi pot fi vindecaţi prin chemoterapie.

5. **Limfomul Burkitt** este de tip B şi apare mai frecvent în Africa. Majoritatea bolnavilor sunt copii. Asocierea cu virusul Epstein-Barr şi cu o translocaţie cromozomială a fost deja discutată.

a) Această tumoră primară extralimfatică este caracteristică pentru Africa, apare la nielul maxilarelor dar se găseşte şi în viscerele abdominale, ovare, mamela, spaţiul epidural şi meninge.

b) Microscopic, limfomul Burkitt are originea în celule mici foliculare, uniforme ca mărime şi formă, dar ceva mai mari decât limfocitele mici. Nucleii au cromatina fin dispersată. Mitozele şi macrofagele sunt abundente. Prezenţa macrofagelor dă un aspect caracteristic de "cer înstelat". În formele avansate, tumora este rapid fatală, dar peste 50% din bolnavi răspund bine la terapie.

D. **Limfoamele de tip T**

Cuprind circa 30% din limfoamele non Hodgkin.

Toate limfoamele cu celule T sunt difuze. La bolnavii în vârstă apar noduli cutanaţi, în timp ce la bolnavii mai tineri este lezat şi timusul.

1. **Limfomul cutanat cu celule T (mycosis fungoides):** reprezintă o afecţiune neoplazică, epidermotropă de grad scăzut, produsă de celule helper T (CD_4^+), care sunt de talie mică şi cu nuclei neregulaţi.

a) Leziunea cutanată: apare iniţial ca o pată roşie care se extinde formând o placă îngroşată, urmată de apariţia unei eritrodermii difuze, afectând corpul în întregime şi faţa. Caracteristice sunt grupele de celule intradermice, realizând *abcesele Pautrier.*

b) Pe lângă extinderea epidermotropă, se constată şi alte modificări în cursul bolii.

1. Leziunile ganglionare devin evidente. 2. Apar numeroase celule cu aspect "cerebriform". 3. Preterminal se dezvoltă o leucemie certă (sindromul Sézary).

c) Această formă tumorală are un prognostic grav şi o evoluţie medie de 4 ani.

Scanned with OKEN Scanner

2. **Limfoame ganglionare cu celule T** reprezintă o varietate de tipuri: cu celule mici, sau cu celule mari. În general au un comportament mai agresiv decât corespondentul cu celule B.

3. **Limfomul limfoblastic:** majoritatea acestor limfoame sunt cu celule primitive de tip T. Bolnavii sunt de vârstă tânără (15 - 25 de ani) şi prezintă o masă mediastinală în 50% din cazuri. Din această cauză, s-a suspectat mult timp o relaţie cu timusul.

a) Tumorile cresc rapid, constatându-se o trecere în faza leucemică încât limfomul are un aspect clinic şi histologic identic cu cel al leucemiei acute limfoblastice de la copil.

b) Microscopic: sunt prezente celule mici, dar mai mari decât limfocitele mici, atingând mărimea celulelor Burkitt, cu nuclei primitivi, cu cromatina dispersată. Sunt prezente numeroase mitoze.

c) În cazurile netratate, apar o diseminare difuză, inclusiv în sistemul nervos central. Decesul survine în două luni. Totuşi, fracţia înaltă de creştere este compatibilă cu un bun răspuns la chemoterapie, circa 70% din bolnavi beneficiind de remisiuni sau chiar de vindecare.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XIII

RINICHII, CĂILE URINARE ŞI APARATUL GENITAL MASCULIN

RINICHIUL

I. *MALFORMAŢII*

AGENEZIA:

Unul sau ambii rinichi precum şi arterele şi venele aferente sunt absente. Dacă lipsesc ambii rinichi, copilul nu poate supravieţui. Circa 1 din 1000 de copii au un singur rinichi. La unii din aceştia coexistă şi alte malformaţii grave. Dacă agenezia unilaterală este singura anomalie, funcţia renală este normală. Rinichiul unilateral poate fi dublu ca mărime sau de talie obişnuită.

HIPOPLAZIA

Ambii rinichi sunt prezenţi, dar sunt de volum micşorat. Numărul de calice este redus. Microscopic, numărul de nefroni este diminuat, dar unii apar hipertrofiaţi, realizând aspectul de "oligomega-nefropatie". Dacă hipoplazia renală nu este severă, nu determină semne clinice.

DISPLAZIA RENALĂ

Reprezintă cea mai frecventă formă de boală chistică renală la copil. Rezultă dintr-o leziune intrauterină, nefiind moştenită. Este de obicei unilaterală. Unul din rinichi este complet dezorganizat, în timp ce celălalt este normal. Mai rar, afecţiunea este multifocală. Rareori apare bilateral, fiind incompatibilă cu viaţa. Majoritatea copiilor cu displazie renală au şi fibroză hepatică congenitală sau prezintă şi alte malformaţii: în sistemul nervos central, torace sau în alte zone. În displazia unilaterală, rinichiul este înlocuit printr-o aglomerare de chiste ca un ciorchine. Ureterul respectiv este absent sau atrezic. Microscopic, se constată chiste delimitate de un epiteliu cuboidal sau cilindric. Tubii prezintă un epiteliu înalt, hipercromatic. Ţesutul conjunctiv formează un strat în jurul tubilor şi poate conţine muşchi neted sau cartilaj. Glomerulii apar în număr redus.

CHISTE RENALE

Rinichiul polichistic adult este o afecţiune moştenită cu caracter autosomal dominant cu mare penetranţă. De obicei afecţiunea este bilaterală. Rinichii sunt mult măriţi, cântărind fiecare peste 1000 g. Macroscopic se observă chiste numeroase, de la dimensiuni microscopice la 4 - 5 cm. Au un conţinut clar, gălbui ca urina, uneori hemoragic sau cu caracter gelatiniform. Microscopic, unele chiste prezintă un epiteliu similar celui din tubii contorţi sau colectori care poate lua şi aspecte papilare. Majoritatea chistelor sunt delimitate de un epiteliu aplatizat. Se pot întâlni şi leziuni asociate de scleroză sau de inflamaţie cronică interstiţială. La circa 30% din bolnavi se adaugă şi chiste hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

Rinichiul burete medular nu determină de obicei semne clinice majore. La unii bolnavi este transmis cu caracter autosomal dominant. La 70% din bolnavi, leziunea este bilaterală. Una sau toate papilele pot fi lezate. Papilele afectate prezintă unul sau multe chiste sub 1 cm diametru, delimitate de un epiteliu cuboidal. Frecvent se constată calculi fosfatici.

Nefronoftizia infantilă, denumită şi rinichiul burete uremic, este transmisă autosomal recesiv, dar uneori şi autosomal dominant. La 80% din bolnavi, debutează cu poliurie, polidipsie şi uremie. Macroscopic, rinichii sunt micşoraţi, cu suprafaţa granulară şi îngustarea medularei şi a corticalei. Chistele se formează la joncţiunea cortico-medulară, având sub 1 cm diametru. Sunt delimitate de un epiteliu cuboidal. Tubii renali din corticală prezintă o atrofie severă, sunt separaţi prin ţesut conjunctiv şi discret infiltrat inflamator cronic cu limfocite. La unele familii cu forma autosomal recesivă a nefronoftiziei infantile se asociază şi malformaţii retiniene.

Boala chistică infantilă prezintă rinichii mult măriţi de volum, netezi. La secţionare, se observă tubi mult dilataţi cu dispoziţie radială. Tubii sunt delimitaţi de un epiteliu cuboidal aplatizat. Glomerulii sun prezenţi în număr normal dar sunt separaţi datorită măririi rinichiului. Toţi bolnavii prezintă fibroza hepatică şi dilatarea ductelor portale care formează cisterne pline cu bilă. Este o afecţiune cu prognostic grav, majoritatea copiilor decedează prin insuficienţă renală.

ANOMALII DE POZIŢIE (ECTOPII)

Ectopiile renale sunt urmarea unei ascensionări diminuate a rinichiului. Au ureterele scurte. Pot fi sediul unor pielonefrite tardive şi de asemeni pot fi o cauză de naştere dificilă. Uneori rinichii pot fi uniţi la polul inferior prin ţesut conjunctiv sau printr-o punte de ţesut renal *(Rinichi în potcoavă)*.

II. *TULBURĂRI CIRCULATORII*

Tulburările circulatorii prin embolii ale arterelor renale duc la infarcte anemice, adesea cu o zonă hemoragică periferică. Pe lângă obliterările embolice, pot apare tulburări circulatorii prin diminuarea lumenului arterial. Stenoza lumenului arterial evoluează cu atrofie renală şi cu creşterea tensiunii arteriale. Diminuarea circulaţiei renale produce creşterea tensiunii arteriale prin eliberarea de renină, elaborată în aparatul juxtaglomerular. Renina nu acţionează direct asupra tensiunii arteriale ci prin formarea de angiotensină I şi II.

Diminuarea circulaţiei renale apare prin stenozarea lumenului arterelor renale datorită **aterosclerozei**. La indivizii tineri poate apare o leziune malformativă arterială, **displazia fibromusculară** caracterizată prin stenoze multiple ale arterei renale ducând la diminuarea circulaţiei renale.

În afară de cele două afecţiuni menţionate, un rol important în diminuarea circulaţiei renale îl are **nefroscleroza benignă** caracterizată prin insudarea substanţelor plasmatice în intima şi media arterelor. Datorită insuficienţei de vascularizaţie, apare hialinizarea glomerulelor şi alterarea secundară a tubilor urinari corespunzători. În acest caz rinichiul este micşorat, fin granular şi roşu (atrofia granulară roşie).

Scanned with OKEN Scanner

În **nefroscleroza malignă** se observă în special în arterele interlobulare şi în vasele aferente un edem intimal stenozant (necroză fibrinoidă parietală), fibroză intimală concentrică (endarterită productivă), cu sau fără tromboze şi obliterare vasculară fibroasă totală. În glomeruli se găsesc necroze capilare fibrinoide urmate de colapsul anselor capilare cu dedublarea membranelor bazale. Nefroscleroza malignă se instalează atunci când, datorită unei creşteri marcate a tensiunii arteriale, apare întinderea pereţilor vaselor renale cu trecerea substanţelor plasmatice între celule endoteliale şi lezarea acestor celule. Nefroscleroza malignă produsă printr-o creştere foarte mare a tensiunii arteriale este denumită *NEFROSCLEROZĂ MALIGNĂ SECUNDARĂ. NEFROSCLEROZA MALIGNĂ PRIMARĂ* se caracterizează printr-o leziune primară a vaselor renale cu caracterele microscopice de mai sus. În acest cadru pot apare infarcte renale, ca urmare a leziunilor grave în circulaţia renală. Bolnavii cu nefroscleroză malignă sucombă în general ca urmare a insuficienţei renale.

Panarterita nodoasă se caracterizează prin necroză fibrinoidă şi procese inflamatorii granulomatoase în medie şi adventicea vaselor renale, ducând la infarcte numeroase şi perturbări în circulaţia rinichiului.

Tulburările circulaţiei venoase renale apar în insuficienţa cardiacă dreaptă. Rinichii sunt uşor măriţi, de culoare roşie închisă. Capilarele intertubulare sunt pline cu sânge. Staza de lungă durată determină o colagenizare a fibrelor de reticulină din interstiţiul renal.

Perturbările în scurgerea sângelui venos din rinichi determinate de tromboza bilaterală a venelor renale pot duce în cazul instalării rapide a trombozei la insuficienţă renală acută. Trombozele venoase renale instalate lent duc la fibroză renală interstiţială.

III. *LEZIUNI RENALE GLOMERULARE*

A. GLOMERULONEFRITELE

Glomerulonefritele (GN) se împart din punct de vedere anatomopatologic şi clinic în trei grupe:

Glomerulonefrite din grupa I. Simptomul principal: hematuria şi adesea o proteinurie uşoară.

Glomerulonefritele din grupa II. Simptomul principal: sindromul nefrotic.

Glomerulonefritele din grupa III. Simptomul principal: evoluţie rapid progresivă sau acută.

GLOMERULONEFRITELE (GN) DIN GRUPA I

Din glomerulonefritele din grupa I fac parte:

1. GN endocapilară acută difuză proliferativă de tipul GN poststreptococice.
2. GN mezangioproliferativă.
3. GN intercapilară cu proliferări minime.
4. GN mezangioproliferativă cu zone de fibroză focală.

1. **GN endocapilară acută difuză proliferativă** este urmarea unei infecţii streptococice sau virale. Debutează brusc la 10 - 14 zile după o infecţie streptococică faringo-amigdaliană. Macroscopic, rinichii sunt edematiaţi şi

Scanned with OKEN Scanner

tumefiaţi cu peteşii hemoragice pe suprafaţă şi la secţionare datorită micilor hemoragii în capsula Bowman. (aspect de rinichi cu "pişcări de purici"). La microscopul optic, toţi glomerulii apar lezaţi, prezentând tumefierea şi hipercelularitate. În capilare se găsesc frecvent neutrofile. De obicei, glomerulii sunt lipsiţi de sânge. La microscopul electronic se observă că hipercelularitatea se datorează tumefierii şi proliferării celulelor mezangiale şi endoteliale. Membrana bazală poate prezenta îngroşări localizate. Apar depozite electron dense sau formă de "cocoaşă" (humps) pe faţa epitelială a membranei bazale. Coloraţiile imunofluorescente evidenţiază depozite de IgG şi C_3 la nivelul depozitelor electron-dense. Mai rar se găsesc IgA, IgM sau factorul B ca o alternativă pentru activarea complementului. Celulele epiteliale ale tubilor proximali prezintă granule proteice la nivelul lizozomilor. Interstiţial este edemaţiat şi, uneori, conţine rare neutrofile, limfocite sau macrofage.

Patogenie. Leziunile glomerulare din GN poststreptococică sunt cu totul similare celor din boala serului la animalele de experienţă, ducând la depunerea sau formarea de complexe imune în glomeruli. Se consideră că la 14 zile după infecţia streptococică, complexele sunt suficient de mari spre a se precipita.

2. **GN mezangioproliferativă** este consecinţa progresării unei GN endocapilare acute difuze. Se caracterizează prin hiperplazia celulelor mezangiale. În cazul când este vorba numai de o proliferare minimă a celulelor mezangiale, vorbim de:

3. **GN intercapilară cu proliferări minime** ca o formă uşoară a GN mezangioproliferativă. Dacă procesul inflamator nu se vindecă, apar leziuni cicatriceale, la început segmentare care treptat pot cuprinde tot glomerulul. Aceste leziuni duc, datorită leziunilor tubilor urinari care aparţin glomerulelor sclerozate la

4. **GN mezangioproliferativă cu zone de fibroză focală** (rinichi retractat secundar, care evoluează clinic cu insuficienţă renală şi uremie).

GLOMERULONEFRITELE DIN GRUPA II

Dintre GN din grupa II fac parte: 1. GN intercapilară cu proliferări minime şi sindrom nefrotic; 2. GN perimembranoasă; 3. GN membranoproliferativă.

1. **GN intercapilară cu proliferări minime** cu sindrom nefrotic, denumită şi GN cu leziuni minime (minimal-change disease). Era cunoscută mai demult sub termenul de nefroză lipoidică. Este mai frecventă la copii, dar poate apare şi la adult. Circa 60% din bolnavi sunt de sexul masculin. Clinic, afecţiunea este de obicei precedată de o infecţie respiratorie. Uneori, bolnavii pot prezenta boala Hodgkin sau un limfom non Hodgkin. Caracteristic este sindromul nefrotic cu proteinurie masivă, hipoalbuminemie şi hiperlipidemie.

Macroscopic, rinichii sunt de aspect normal.

La microscopul optic nu se constată nici un fel de modificări. Microscopul electronic evidenţiază fuziunea pedicelor. Porii dintre podocite sunt obliteraţi. Podocitele se măresc şi apar microvili pe suprafaţa acestora. Creşte numărul de lizozomi din podocit. Nu se constată imunoglobuline sau complement în glomeruli.

Scanned with OKEN Scanner

Epiteliul tubilor contorţi prezintă steatoză şi granulaţii proteice.

Patogenie: proteinuria în boala cu leizuni minime se datorează pierderii polianconului, din membrana bazală. Modificările de sarcină din membrana bazală uşurează trecerea albuminei prin membrana bazală în spaţiul Bowmann.

2. **GN perimembranoasă** apare ca formă idiopatică sau simptomatică (de ex. după terapie cu penicilină, aur sau mercur). Se caracterizează prin depunerea de complexe imune şi complement *în* şi pe *faţa externă* a membranei bazale a capilarelor. Se observă de asemenea formarea de protuberanţe ca nişte spini constituite din podocite, situate pe membrana bazală, între complexele imune. GN perimembranoasă are un prognostic în general nefavorabil şi poate duce cu timpul la insuficienţă renală.

3. **GN membranoproliferativă** se caracterizează fie prin proliferarea celulelor mezangiale în spaţiul subendotelial concomitent cu dezlipirea endoteliului de membrana bazală a capilarelor glomerulare, fie prin depunerea de precipitate proteice întinse în spaţiul subendotelial şi desfacerea endoteliului de pe membrana bazală. În final, apare o îngroşare marcată a membranei bazale - datorită precipitării aşa-ziselor depozite dense - din capilarele glomerulare, capsula Bowmann şi tubii renali. Pe lângă faptul că este îngroşată, membrana bazală poate prezenta dedublări. În afara modificărilor membranei bazale, o leziune constantă în GN membranoproliferativă este proliferarea celulelor mezangiale. Clinic, GN membranoproliferativă evoluează cu sindrom nefrotic şi - relativ frecvent - cu hipertensiune şi hematurie. Prognosticul este nefavorabil.

GLOMERULONEFRITELE DIN GRUPA III

Evoluează rapid progresiv sau acut. Dintre GN din grupa III fac parte:

1. **GN mezangioproliferativă cu prezenţa de formaţiuni semilunare** (sau GN rapid progresivă), caracterizată printr-o proliferare a celulelor epiteliale glomerulare care umple complet spaţiul dintre capsula Bowmann şi glomerulul vascular (formaţiuni semilunare).

Macroscopic, rinichii sunt tumefiaţi şi edematiaţi, adesea cu peteşii hemoragice. Microscopic, majoritatea glomerulilor sunt comprimaţi prin formaţiuni semilunare masive care umplu spaţiul Bowmann. Semilunele constau din celule epiteliale, macrofage, fibrină şi rare neutrofile sau hematii. Frecvent se observă rupturi ale membranei bazale din capilarele glomerulare. La locul de ruptură se acumulează uneori neutrofile.

Patogenie: La 33% din bolnavi, leziunea glomerulară este produsă de *anticorpi antimembrană bazală glomerulară,* la 33% leziunea apare prin complexe imune în glomeruli, iar la restul de bolnavi, cauza leziunilor glomerulare este necunoscută. Anticorpii apar faţă de un antigen prezent în lamina rara internă a membranei bazale glomerulare şi care constă din polipeptide necolagene cuprinse în moleculele de colagen IV din memrbana bazală.

Prognosticul este grav, circa 90% din bolnavi dezvoltă insuficienţă renală în câteva săptămâni sau luni. Glomerulii se hialinizează şi dispar, tubii se atrofiază, ţesutul interstiţial se măreşte, iar rinichii apar retractaţi.

Scanned with OKEN Scanner

2. **GN necrotică** care poate apare în cadrul granulomatozei Wegenar.

GLOMERULONEFRITELE ÎN FOCAR

Trebuie diferenţiate de glomerulonefritele difuze. Leziunile din glomerulonefrită în focar constau din procese proliferative şi în parte necrotice sau sclerogene în lobulii din unii glomeruli. Nu se observă o proliferare concomitentă a celulelor mezangiale. Menţionăm ca forme de nefrită în focare, nefrita în focare din endocardita lentă (nefrita Löhleim) şi nefrita de şunt.

FORME SPECIALE DE GLOMERULONEFRITĂ

În rare cazuri GN poate avea caracter familial, de ex. în **sindromul Alport** caracterizat prin: glomerulonefrită, surditate şi retinită pigmentară.

În **sindromul Goodpasture**, glomerulonefrita este asociată cu o capilaritate extensivă la nivelul pulmonului cu hemoptizii. Evoluează rapid progresiv. **Lupusul eritematos visceralizat** este adesea însoţit de o glomerulonefrită cu caracter mezangioproliferativ şi membranar proliferativ asociate cu precipitate proteice întinse, între endoteliu şi membrana bazală capilară. Aceste precipitate proteice din membrana bazală a capilarelor glomerulare duc la apariţia aşa-ziselor *"anse capilare de sârmă"*. Uneori se pot găsi, ca o leziune caracteristică, corpusculii hematoxifili, situaţi extracelular, în glomeruli.

Nefrita cronică din Balcani este o formă de nefrită cronică care apare în unele zone din România, Iugoslavia şi Bulgaria. Debutează insidios, dar evoluează progresiv spre insuficienţă renală şi exitus. Au fost incriminaţi numeroşi factori patogenici: intoxicaţii cu metale grele, factori genetici, imunologici, etc. Macroscopic, rinichii sunt foarte mult micşoraţi, ajungând la 20 - 50 g cu suprafaţa granulară şi corticala mult subţiată. Microscopic, glomerulii sunt intens hialinizaţi; tubii sunt atrofici sau dilataţi, cu cilindri hialini. Interstiţial se constată o fibroză foarte intensă.

GLOMERULONEFRITA CRONICĂ.

Numeroase glomerulonefrite se termină prin insuficienţă renală. Nu este obligatoriu ca nefrita cronică să fie precedată de un episod acut. Macroscopic, rinichii sunt micşoraţi, atrofia fiind mai accentuată la nivelul corticalei. Suprafaţa este fin granulară. Microscopic, majoritatea glomerulilor sunt complet hialinizaţi. Numeroşi tubi dispar odată cu distrugerea glomerulilor şi a vaselor respective. Alţi tubi, încă funcţionali, apar dilataţi, conţin cilindri, prezintă steatoză şi distrofie granulară la nivelul epiteliului. Interstiţial apare fibroză. Vasele prezintă leziuni de scleroză şi hiperplazie intimală ca urmare a hipertensiunii. Arteriolonecroza sugerează că hipertensiunea a devenit malignă.

B. GLOMERULOPATII NEINFLAMATORII

1. **Glomerulopatii în amiloidozele sistematizate primare şi secundare** se caracterizează clinic printr-o permeabilitate mărită a capilarelor glomerulare, cu proteinurie marcată şi sindrom nefrotic. Amiloidul apare la început în mezangiu şi, mai târziu, între endoteliu şi membrana bazală a capilarelor glomerulare ca şi între membrana bazală şi podocite. În amiloidoza gravă, circulaţia prin capilarele glomerulare şi filtrarea glomerulară pot fi alterate (pericol de uremie).

Scanned with OKEN Scanner

2. **Glomerulopatii în stările de defibrinare acută** (de exemplu în lumenul capilarelor şi în arteriola aferentă). Toate componentele glomerulului pot suferi modificări regresive, mergând până la necroza totală glomerulară. În patologia umană aceste glomerulopatii apar după infecţii cu germeni gram negativi (formatori de endotoxină) în special în infecţii cu coli şi meningococi (avort infectat, sindrom Waterhouse-Friederichsen) ca şi în sindromul de coagulare diseminată intravasculară din stările de şoc, dezlipire prematură de placentă etc.

3. **Glomerulopatiile din eclampsie** sunt caracterizate printr-o tumefiere şi vacuolizare a endoteliilor capilarelor glomerulare. Lumenul capilarelor este foarte îngustat, iar glomerulii lipsiţi de sânge.

4. **Glomerulopatia din diabetul zaharat** sau glomeruloscleroza diabetică se caracterizează printr-o extensie difuză sau nodulară a mezangiului corelată cu o hiperplazie a celulelor mezangiale.

În diabetul zaharat apare o hiperplazie glomerulară precoce, mai târziu constatându-se glomeruloscleroza difuză şi nodulară sau o combinaţie a leziunilor de scleroză. *Scleroza difuză* apare în circa 5 ani de la debutul diabetului insulino-dependent; glomerulii prezintă o îngroşare a membranei bazale capilare şi o creştere a matricei mezangiale. Se constată şi depuneri de IgG în lungul membranei bazale din glomeruli, tubi şi bazalele din capsulă. În *scleroza nodulară* (Sindromul Kimmelstei-Wilson) apar noduli sferoidali eozinofili în unul sau mai mulţi lobuli dintr-un glomerul. Au un aspect omogen, acelular PAS pozitivi. De obicei nodulii sunt înconjuraţi de un inel de capilare dilatate. La microscopul electronic, nodulii se formează din matricea mezangială. Celulele mezangiale se atrofiază şi dispar. Memrbana bazală a capilarelor este totdeauna îngroşată.

IV. *LEZIUNI RENALE TUBULARE (TUBULOPATII)*

1) Insuficienţa renală acută - Tubulopatia ischemică

Tubulopatia ischemică este denumită şi: rinichi de zdrobire, nefroză de nefron inferior, necroză acută tubulară, nefroză proteinurică. Apar în stările de şoc, când rinichii, fiind foarte slab irigaţi, se dezvoltă leziuni epiteliale datorate ischemiei. La necorpsie, rinichii sunt măriţi de volum; pe secţiune au aspect umed, corticala apare lărgită şi palidă, medulara este roşie închis, contrastând cu corticala. Microscopic, pe fragmentele din rinichiul recoltat la necropsie se constată lărgirea lumenului tubilor contorţi şi turtirea epiteliului din acest segment al nefronului. Leziunile sunt mai accentuate în tubii proximali şi porţiunea îngroşată a tubilor din medulară.

În preparatele obţinute pe biopsia renală recoltată în perioada de şoc, se observă dimpotrivă o tumefiere a epiteliului tubilor urinari precum şi rupturi ale membranei bazale (tubulorexis). Rareori se constată necroze celulare izolate. În lumenul tubilor renali apar cilindri proteici. Interstiţial se poate găsi edem. Leziunile ischemice epiteliale renale explică scăderea capacităţii de concentraţie a rinichiului şi reducerea filtrării glomerulare. Din această cauză apare o urină izo sau hipostenurică sau chiar anurie. Deoarece necroza epiteliilor renale în insuficienţa acută renală este excepţională, prognosticul

Scanned with OKEN Scanner

nu este grav, dacă se instituie tratamentul prin hemodializă sau dializă peritoneală. Este important de subliniat că apare frecvent regenerarea epiteliului renal cu hipercromazie nucleară şi mitoze. În evoluţie, epiteliile regenerate, repopulează tubii, încât dacă bolnavul supravieţuieşte, nu apar leziuni reziduale. Glomerulii sunt normali.

2) **Tubulopatii toxice**

Apar după intoxicaţii cu: mercur, bicromat de potasiu, tetraclorură de carbon şi glicoli. Leziunile sunt localizate la nivelul epiteliilor tubilor contorţi proximali, dar variază în funcţie de toxic şi de doză. De exemplu, în intoxicaţia cu bicromat de potasiu apar necroze de coagulare în segmentul proximal al tubilor contorţi, în timp ce în intoxicaţia cu mercur leziunile sunt localizate în special în tubii contorţi distali. Iniţial, celulele lezate conţin mari incluzii acidofile, dar mai târziu devin total necrotice, se acumulează în lumen şi se calcifică. Deoarece intoxicaţiile menţionate se asociază cu modificări de şoc, leziunile tubulare toxice şi ischemice se suprapun.

3) **Tubulopatie hipokaliemică**

Apare în diarei cronice, în malabsorbţii, după abuzul de laxative. Microscopic se observă o degenerescenţă vacuolară masivă în epiteliul tubilor contorţi. Electronoptic vacuolele apar datorită unei dilatări a spaţiului interepitelial, ca urmare a perturbării transportului trans şi intercelular.

4) **Tubulopatii în hipercalcemie**

Deşi aceste afecţiuni nu aparţin propriu-zis tubulopatiilor toxice, evoluează cu tulburări marcate ale funcţiei renale produse prin leziuni tubulare. Apar în toate stările de hipercalcemie: hiperparatiroidism primar, pneumonia cu plasmocite a prematurilor, intoxicaţia cu vitamina D, sindromul băuturilor de lapte, hipercalcemia idiopatică. Leziunile microscopice tubulare constau în: calcificări ale membranei bazale şi calcificări ale mitocondriilor din epiteliile tubulare. În hiperparatiroidism se pot găsi calculi renali de diferite mărimi.

5) **Tezaurismozele tubulare**

Cele mai bine cunoscute sunt acumulările de proteine care apar în toate bolile asociate cu o creştere a permeabilităţii capilarelor glomerulare: glomerulonefrite, amiloidoze, glomeruloscleroza diabetică. În aceste cazuri este vorba de o acumulare de proteine urinare în lizozomii epiteliilor tubilor contorţi datorită unei oferte mari de substanţe proteice care pot fi şi modificate din punct de vedere calitativ. Microscopic, leziunea constă într-o degenerescenţă vacuolară, însă fără alterări celulare importante.

În afara acumulării de proteine, există şi alte numeroase substanţe care se pot tezauriza în epiteliile tubulare şi care apar microscopic sub forma unei degenerescenţe vacuolare. Foarte cunoscută este acumularea de cromoproteide (mioglobină şi hemoglobină) în cursul mio- sau hemolizei din: miozita hemoglobinurică, boala aglutininelor la rece, hemoglobinuria paroxistică nocturnă. În aceste cazuri se observă în lizozomi pe lângă incluzii vacuolare şi hemosideroza uneori severă, funcţia renală nu este grav alterată. O acumulare de hemosiderină se poate întâlni în epiteliile din porţiunea ascendentă a ansei Henle şi în tubii contorţi şi în următoarele afecţiuni: hemocromatoză, anemie sidero acrestică, transfuzii repetate.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte acumulative în tubii renali mai pot apare după injectare de soluţii zaharate (zaharoză, dextran, periston, dar nu după glucoză). Se caracterizează printr-o vacuolizare fină a epiteliilor.

Sub denumirea de *nefroză osmotică* sunt descrise aspectele de clarificare ale citoplasmei din epiteliile tubilor renali (celulele Armanni-Ebstein) care apar *la diabetici.* Aceste modificări celulare sunt expresia acumulării de glicogen. În modificările renale din cursul glicogenogenezei acumulative v. Gierke se observă acumulări de glicogen în diferite segmente ale nefronului. Aceste leziuni se însoţesc de alterarea funţciei renale.

6) **Tulburări ereditare**

Dintre acestea, cea mai frecventă formă este sindromul Debré-de Toni-Fanconi, caracterizat prin prezenţa în urină de aminoacizi, glucoză şi fosfaţi, datorită unei retroresorbţii deficitare a acestor substanţe. Microscopic se observă modificări în segmentul proximal al tubilor contorţi, care au lumenul diminuat şi apar delimitaţi de celule endoteliforme, realizând aspectul de "gât de lebădă". O parte din bolnavi prezintă depuneri de cistină în diferite organe, inclusiv în rinichi, unde determină apariţia unei nefrite interstiţiale.

V. *NEFRITELE INTERSTIŢIALE*

Dintre aceste afecţiuni fac parte: nefrita interstiţială acută difuză, nefrită interstiţială cronică, sclerogenă, pielonefrita acută supurată, pielonefrita cronică în focar, distructivă.

1. **Nefrita acută difuză interstiţială** apare rareori în cursul scarlatinei, unor infecţii virale şi alergice. Se caracterizează printr-un infiltrat inflamator limfoplasmocitar situat interstiţial.

2. **Nefrita cronică difuză interstiţială sclerogenă** se caracterizează prin scleroză interstiţială şi infiltrat inflamator cronic limfoplasmocitar. Papilele renale prezintă frecvent necroze aseptice, caracterizate macroscopic printr-o culoare gălbui-murdară.

Nefrita cronică sclerogenă, care poate apare relativ frecvent după abuzul de fenacetină (dar se observă şi la bolnavii care n-au luat niciodată medicamente cu fenacetină), evoluează cu anemie, izostenurie, uremie şi insuficienţă renală.

3. **Pielonefrita acută supurată** apare hematogen sau pe cale ascendentă. Evoluează cu piurie, bacteriurie, hematurie şi proteinurie. În cazul infecţiei hematogene, rinichii prezintă numeroase abcese mici, gălbui cu marginea hemoragică. La secţionare se constată benzi gălbui de 1 - 2 mm care străbat corticala ajungând până la bazinet. Bazinetul este congestionat, edemaţiat, uneori hemoragic. Microscopic, se găsesc abcese dispuse în bandă care cuprind numeroşi tubi colectori, glomeruli şi vase şi se pot extinde spre medulara rinichiului de unde invadează secundar bazinetul.

Complicaţiile pielonefritei acute ascendente sunt: abcesul paranefretic, pionefroza şi necroza papilară. Pionefroza (acumularea de puroi în bazinet) apare ori de câte ori exsudatul purulent din rinichi sau din bazinet nu se poate elimina (de ex. în calculoza renală, stenoze ureterale, hipertrofie de prostată, etc).

Scanned with OKEN Scanner

[illegible] de tumori embrionare renale: 1. [illegible] Wilms și 3. Teratomul.

[illegible] apare în primele luni de viață, ca o [illegible] renal și comprimând parenchimul [illegible] și cu dispoziție în vârtejuri, [illegible] tumora este formată din celule [illegible]. Izolat apar și structuri tubulare [illegible]. Mitozele tipice sunt frecvente, ca și [illegible]. Tumora este benignă, vindecabilă [illegible]

[illegible] mixtă malignă embrionară, sau tumora [illegible] maligne la copil reprezintă tumori Wilms, [illegible] de 2 - 3 ani. Macroscopic, tumora este de [illegible] g, sferoidală, înlocuind o mare parte din [illegible], cenușiu-gălbuie cu zone de necroză și [illegible] într-un amestec de tubi epiteliali maligni și [illegible] sunt fuzo-celulare, stelate, rotunde sau [illegible]. Adesea sunt de aspect pleumorf sau [illegible] găsi celule musculare netede, cartilaj sau [illegible] chistic. Sunt delimitați de un epiteliu [illegible] pătrunde în stroma de care este greu de [illegible] asemănătoare glomerulilor. Tumora Wilms [illegible] în plămân, ganglionii limfatici abdominali, [illegible] tumora Wilms prezintă: dureri abdominale, [illegible], hipertensiune, care dispare odată cu ablația [illegible]

[illegible] se poate asocia cu diferite malformații: aniridie, [illegible] de corp, malformații ale tractului urinar, ceea ce [illegible] în geneza tumorii. Rareori tumora Wilms poate fi [illegible] de extensia tumorii. Dacă este limitată la [illegible] a tumorii și rinichiului urmată de terapie cu [illegible] o supraviețuire de 90% după 2 ani și [illegible] tumorii Wilms este mai grav dacă este [illegible] mezodermale și dacă au apărut [illegible] sub 2 ani, prognosticul este mai bun. [illegible] rinichiului. Majoritatea au aspect [illegible]. Este o tumoră benignă.

4. **Pielonefrita cronică în focare, distructivă** poate apare hematogen sau ascendent. Este una dintre cele mai frecvente afecţiuni renale. Macroscopic, se observă retracţii neregulate, cicatriceale pe suprafaţa rinichiului. Microscopic, leziunile au caracter focal. În zonele lezate, tubii sunt atrofiaţi şi distruşi datorită procesului inflamator cronic. Glomerulii sunt relativ normali, dar adesea hialinizaţi. Alături de zonele lezate se găsesc teritorii cu tubi urinari conservaţi dar cu epiteliul turtit şi cu dispariţia diferenţelor de structură microscopică de la un segment la altul al tubului urinifer. În lumenul acestor tubi se găseşte un material asemănător coloidului, ceea ce dă rinichiului *aspectul unei tiroide.*

Patogenic, refluxul urinei din vezică în unul sau ambele uretere, în cursul micţiunii este cauza majoră a pielonefritei cronice. Probabil, urina care pătrunde forţat prin bazinet în tubii renali transportă microbi, care infectează parenchimul renal. Unii autori consideră că urina chiar dacă este sterilă poate iniţia procesul inflamator bazinetal şi renal. Din această cauză propun denumirea de *nefropatie de reflux* în locul celei de pielonefrită cronică. Obstrucţia scurgerii urinii poate acţiona în mod similar. Printre obstacolele la scurgerea urinii menţionăm în special hipertrofia de prostată care determină refluxul vezico-ureteric. Numai la o minoritate de bolnavi, pielonefrita cronică apare ca o sechelă a pielonefritei acute. Este posibilă şi o reacţie imunologică sau mediată celular în patogenia pielonefritei cronice.

VI. *TUBERCULOZA RENALĂ*

Apare sub două forme: TBC miliară şi TBC ulcerocazeoasă (pielonefrita TBC).

TBC miliară apare hematogen, în cadrul granuliei generalizate, lezând ambii rinichi. Suprafaţa rinichiului este presărată cu granulaţii de mărimea unui bob de mei sau de linte, uneori înconjurate de o margine roşie.

TBC ulcero-cavitară (pielonefrita TBC) se dezvoltă cel mai des hematogen, mai rar ascendent. Începe de obicei în medulara rinichiului sub formă de focare cazeoase, care pot atinge mari dimensiuni. Focarele cazeoase pot evolua fie spre încapsulare (TBC închisă), fie spre extensie în corticala rinichiului sau în bazinet (TBC deschisă). În cazul extensiei spre corticală, ţesutul renal se cazeifică sub formă de focare sau difuz persistând numai un strat de ţesut renal subcapsular cicatriceal. Cazeumul se îngroaşă luând aspectul chitului (rinichi mastic) sau se poate impregna cu calciu (rinichi mortar).

VII. *PATOLOGIA TRANSPLANTULUI RENAL*

În cazul afecţiunilor renale, cu insuficienţă renală cronică, terapia de elecţie este transplantul renal. În cazul diferenţelor genetice între donator şi primitor pot apare modificări morfologice în rinichiul transplantat datorită deosebirilor imunologice între donator şi primitor. În acest cadru deosebim: 1. reacţii de respingere acută; 2. reacţii de respingere supraacută; 3. reacţii de respingere cronică.

Scanned with OKEN Scanner

1. **Reacţiile acute de respingere** pot apare în primele zile de la transplantare, evoluând cu reducerea funcţională a rinichiului transplantat. Macroscopic se observă o creştere de volum a rinichiului. Microscopic se găseşte un edem interstiţial şi un infiltrat inflamator cu limfocite. Concomitent se pot găsi leziuni ischemice în epiteliile tubilor renali şi necroze focale. În arterele şi arteriolele renale se pot găsi tumefieri endoteliale, edem al intimei şi precipitate de fibrină în intimă.

2. **Reacţiile supraacute de respingere** apar frecvent la al doilea transplant renal, când organismul primitorului posedă mari cantităţi de anticorpi tumorali dirijaţi contra transplantului, ducând în scurt timp la pierderea completă a funcţiei rinichiului transplantat. Rinichiul transplantat are o consistenţă scăzută şi o culoare gălbui anemică. În circa 24 - 48 de ore de la transplantare se observă necroza corticalei şi în parte a medularei, cu hemoragii interstiţiale şi infiltrate inflamatorii granulocitare abundente. Capilarele glomerulare şi intertubulare sunt dilatate şi pline cu hematii.

3. **Reacţia cronică de respingere** se caracterizează în special prin modificări vasculare şi interstiţiale. Leziunile vasculare constau într-o proliferare endotelială cu celule spumoase şi fibroza intimei, care duc la stenoza arterelor renale şi la dificultăţi în irigarea rinichiului. Perturbările în vascularizaţie determină atrofia glomerulilor şi a tubilor renali. Modificările interstiţiale sunt constituite din fibroze întinse.

VIII. *TUMORILE RENALE*

Se clasifică în: tumori mezenchimale, tumori epiteliale şi tumori mixte.

Tumorile mezenchimale benigne: fibrom de medulară, leiomiom cortical, condrom, hemangiom, limfangiom, au un rol foarte redus, fiind cel mai des descoperite întâmplător la necropsie.

Tumorile mezenchimale maligne sunt de asemenea rar întlâlnite. Menţionăm dintre acestea: liposarcomul (care apare mai frecvent în asociere cu scleroza tuberoasă), fibrosarcomul, hemangioendoteliomul, tumorile neurogene maligne şi (foarte rar) limfoamele maligne.

Tumorile epiteliale benigne reprezentate de adenoamele corticalei rinichiului, sunt localizate în apropierea capsulei renale. De obicei nu depăşesc mărimea unui bob de mazăre. Microscopic: sunt de tip tubular sau papilar. În funcţie de tipul celular deosebim: adenoame bazofile, eozinofile şi oncocitare. O problemă practică apare în cazul adenoamelor mai mari de 3 cm diametru, care trebuie considerate maligne, deşi microscopic nu există criterii certe de malignitate. Nu se ştie dacă un adenom se poate maligniza.

Tumorile epiteliale maligne sunt reprezentate de *hipernefrom* (carcinom hipernefroid, adenocarcinom renal, tumoră Grawitz). Microscopic, hipernefromul constă din celule bine diferenţiate, cu citoplasma clară, asemănătoare celulelor vegetale, bogată în lipide şi glicogen. Celulele tumorale sunt dispuse trabecular, tubular sau papilomatos, înconjurate de o reţea capilară bogată. Mai rar tumora este formată din celule mici, întunecate, eozinofile, cuboidale.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori carcinomul renal este anaplazic, asemănător unui leiomiosarcom sau liposarcom. Macroscopic, tumora are un aspect polimorf cu zone gălbui-cenuşii şi roşii. Culoarea galbenă se datorează bogăţiei în lipide, culoare roşie, datorită hemoragiilor. Limita între tumoră şi parenchimul renal poate fi netă, ceea ce înseamnă că tumora creşte iniţial prin compresia ţesutului normal. Hipernefromul are tendinţa să invadeze bazinetul renal (hematurie macroscopică) şi vena renală (metastaze hematogene în special în plămân şi schelet).

Tumorile embrionare: există trei tipuri de tumori embrionare renale: 1. Nefromul mezoblastic congenital, 2. Tumora Wilms şi 3. Teratomul.

NEFROMUL MEZOBLASTIC CONGENITAL: apare în primele luni de viaţă, ca o masă tumorală, mare, cu punct de plecare renal şi comprimând parenchimul din jur. La secţionare este dur, albicios şi cu dispoziţie în vârtejuri, asemănător unui leiomiom uterin. Microscopic, tumora este formată din celule fuziforme, uneori cu structura de leiomiocite. Izolat apar şi structuri tubulare mici, delimitate de un epiteliu aplatizat. Mitozele tipice sunt frecvente, ca şi în alte ţesuturi la copilul în creştere rapidă. Tumora este benignă, vindecabilă chirurgical.

NEFROBLASTOMUL (sau tumora mixtă malignă embrionară, sau tumora Wilms). Circa 10% din tumorile maligne la copil reprezintă tumori Wilms, majoritatea apărând la vârsta de 2 - 3 ani. Macroscopic, tumora este de dimensiuni mari, între 200 şi 4000 g, sferoidală, înlocuind o mare parte din rinichi. La secţionare este moale, cenuşiu-gălbuie cu zone de necroză şi hemoragie. Microscopic constă dintr-un amestec de tubi epiteliali maligni şi stromă malignă. Celulele stromale sunt fuzo-celulare, stelate, rotunde sau asemănătoare celulelor din neuroblastom. Adesea sunt de aspect pleumorf sau pot prezenta striaţii. Uneori putem găsi celule musculare netede, cartilaj sau os. Tubii sunt mici sau de aspect chistic. Sunt delimitaţi de un epiteliu cuboidal. Adesea epiteliul tubilor pătrunde în stroma de care este greu de delimitat. Frecvent apar structuri asemănătoare glomerulilor. Tumora Wilms invadează lent. Dă metastaze în: plămân, ganglionii limfatici abdominali, ficat, oase. Clinic, copilul cu tumora Wilms prezintă: dureri abdominale, hematurie macroscopică, uneori, hipertensiune, care dispare odată cu ablaţia tumorii.

Etiologie: nefroblastomul se poate asocia cu diferite malformaţii: aniridie, hipertrofia unei jumătăţi de corp, malformaţii ale tractului urinar, ceea ce sugerează un defect genetic în geneza tumorii. Rareori tumora Wilms poate fi familială. Prognosticul depinde de extensia tumorii. Dacă este limitată la rinichi, extirparea chirurgicală a tumorii şi rinichiului urmată de terapie cu actinomicină D şi vincristină asigură o supravieţuire de 90% după 2 ani şi probabil vindecarea. Prognosticul tumorii Wilms este mai grav dacă este constituită în întregime de celule fuziforme mezodermale şi dacă au apărut şi metastaze abdominale. La copii sub 2 ani, prognosticul este mai bun.

TERATOMUL este o tumoră rară la nivelul rinichiului. Majoritatea au aspect chistic, asemănător unui chist dermoid ovarian. Este o tumoră benignă.

Scanned with OKEN Scanner

BAZINETUL ŞI URETERUL

I. *HIDRONEFROZA*

Orice obstacol în scurgerea urinii din bazinet duce la hidronefroză, adică la dilatarea bazinetului şi a calicelor renale cu atrofia de compresie a parenchimului renal. Hidronefroza uni sau bilaterală reprezintă o complicaţie a obstrucţiei bazinetului sau ureterelor prin calculi sau tumori (inclusiv tumori ale vezicii şi prostatei). Compresii din afară ale ureterelor, de exemplu în *fibroza periureterală* (boala Ormond) sau în graviditate pot duce la hidronefroze. Nu rareori se pot găsi hidronefroze în malformaţii ureterale sau în tulburări neuromusculare ale căilor urinare (tabes, scleroză multiplă). Microscopic, se observă atrofia tubilor renali şi fibroză interstiţială. Urina stagnantă din hidronefroză se poate infecta, devenind purulentă. În acest caz, afecţiunea poartă denumirea de pionefroză.

II. *LITIAZA RENALĂ*

Calculii renali (litiaza renală) au mărimi de la un bob de mazăre la unul de fasole, dar pot ajunge şi la dimensiuni mult mai mari: Calculii formaţi din fosfaţi de calciu şi magneziu au o culoare cenuşie, sunt în general de dimensiuni mari şi au o consistenţă de piatră ponce. Calculii formaţi din oxalat de calciu au o culoare închisă, o formă de dudă şi o consistenţă dură. Calculii uratici sunt galben-bruni, multipli, sunt prezenţi la bolnavii de gută. Calculii de cistină sunt gălbui, moi, apar în cistinurie.

Apariţia calculilor este favorizată de toate condiţiile care duc la o eliminare crescută de compuşi ce fac parte din constituţia calculilor. Calculii formaţi din fosfaţi de calciu şi de fosfaţi de calciu şi magneziu apar în bolile cu hipercalciurie şi hiperfosfaturie, de exemplu hiperparatiroidism primar. Prezenţa calculilor poate determina inflamaţii ale căilor urinare, respectiv pielită şi pielonefrită.

III. *INFLAMAŢII*

Cauzele inflamaţiilor căilor urinare sunt reprezentate de: celuloză, infecţii descendente (de la rinichi) şi ascendente (de la vezica urinară).

În *pielita catarală* şi în *pielita purulentă* mucoasa bazinetală este roşie şi tumefiată, cu infiltrat inflamator acut.

Inflamaţiile cronice se caracterizează printr-o îngroşare a mucoasei, asociată cu hiperplazia foliculilor limfoizi *(pielită foliculară)* şi, uneori, cu metaplazia pavimentoasă a mucoasei bazinetale sau ureterale.

Scanned with OKEN Scanner

VEZICA URINARĂ

I. *MALFORMAŢII*

Cea mai importantă malformaţie este *extrofia vezicală* caracterizată prin deschiderea directă la exterior a vezicii urinare, datorită unei fante largi suprapubiene. Complicaţia obligatorie este cistita, urmată de infecţia ascendentă a ureterelor, bazinetului şi rinichiului.

II. *HIPERTROFIA, DILATAŢIA, DIVERTICULII*

Dificultăţile prelungite în scurgerea urinii (de ex. calculi) determină hipertrofia de lucru a musculaturii vezicale. Fasciculele musculare sunt proeminente, sub formă de coloane, înspre lumenul vezical. Dilataţia vezicii apare atunci când hipertrofia de lucru a musculaturii nu mai este capabilă de a învinge obstacolul interpus în scurgerea urinii. Diverticulii vezicali se caracterizează printr-o dilatare sacciformă a întregului perete vezical unită printr-un gât subţire cu restul vezicii. De obicei sunt ereditari dar pot apare şi ca urmare a creşterii presiunii în interiorul vezicii. Datorită stagnării urinii, diverticulii reprezintă o sursă de infecţii urinare şi formare de calculi.

III. *INFLAMAŢII (CISTITELE)*

Cistitele sunt inflamaţii produse în special prin bacterii (coli, proteus, enterococ), care ating mucoasa vezicală pornind de la uretră sau de la rinichi. Staza urinară şi calculii sunt condiţii favorizante.

Cistita acută catarală se însoţeşte de hiperemie, tumefierea mucoasei urinare, descuamarea epiteliului şi hemoragii.

Cistita purulentă poate fi localizată la suprafaţa mucoasei sau interstiţial. Inflamaţia acută se poate extinde la ţesutul conjunctiv perivezical şi la seroasa peritoneală (pericistită şi peritonită).

Cistita pseudomembranoasă apare în special în paralizii ale vezicii, ca urmare a afecţiunilor măduvei (de ex. tabes dorsal). Duce la necroze superficiale ale epiteliului, încât mucoasa este înlocuită treptat cu depozite cenuşii-gălbui, care prin desprindere lasă ulceraţii.

Cistita cronică se caracterizează prin îngroşarea peretelui vezical care apare acoperit cu zone brun-negricioase datorită transformării pigmentului sanguin din hemoragii. Microscopic se constată infiltrate inflamatorii cronice şi fibroză în peretele vezicii urinare.

În **cistita interstiţială** infiltratul inflamator cuprinde şi musculatura care treptat prezintă fibroză interstiţială retractilă. Vezica urinară se micşorează, devine dură şi inextensibilă.

LEZIUNI NETUMORALE ALE VEZICII

Cuiburile von Brunn sunt frecvente în vezica urinară. Debutează cu o proliferare locală a epiteliului cu formarea de invaginaţii în ţesutul conjunctiv

Scanned with OKEN Scanner

subiacent. De obicei sunt solide dar uneori conţin un lumen, care poate deveni chistic, cu conţinut mucoid realizând aspectul denumit cistita chistică.

Metaplazia pavimentoasă complică uneori inflamaţiile vezicii. Este mai frecventă în litiaza vezicală. În cazul când metaplazia este accentuată, ia o culoare albicioasă şi poartă denumirea de leucoplazie.

Malacoplakia este o afecţiune relativ rară, care apare mai frecvent în vezică, dar se poate găsi şi în testicul, prostată, rinichi şi, rareori în colon, pulmon, oase. Macroscopic, în vezică se observă plăci aplatizate, galbene sau brune, de la 0,5 la 5 cm. Microscopic se observă o acumulare masică de macrofage unele multinucleate. Citoplasma macrofagelor este fin vacuolizată. Unele macrofage conţin incluzii citoplasmatice denumite corpii Michaelis-Gutmann, având mărimea unui nucleu, sferoidal şi laminat. Sunt PAS pozitivi şi se colorează cu coloranţi pentru fier şi calciu.

IV. *LITIAZA VEZICALĂ*

Calculii vezicali provin fie din bazinet, fie se formează direct în vezică. Mărimea lor oscilează de la un bob de mazăre la un ou de găină. Din punct de vedere chimic deosebim:

a) Calculi uratici, formaţi din acid uric sau uraţi de sodiu şi magneziu. Apar în urina acidă. Au o culoare brun roşcată sau gălbui-roşcată, sunt netezi sau fin granulari.

b) Calculi din oxalaţi, formaţi din oxalat de calciu, sunt foarte duri, cu o suprafaţă neregulată, de culoare brun-negricioasă. Pot da - datorită formei - leziuni mecanice ale mucoasei.

c) Calculi fosfatici: constau din săruri fosfocalcice şi săruri fosfato-amoniaco-magneziene. Au o culoare albicios-cenuşie şi sunt sfărâmicioşi. Apar în urina alcalină.

Calculii sunt rezultatul precipitării sărurilor care în mod normal sunt dizolvate în urină. Precipitarea este consecinţa excesului de săruri sau a unui amestec impropriu al acestora.

V. *TUMORILE*

Tumorile mezenchimale ale vezicii sunt relativ rare: se pot găsi fibroame, mioame, neurofibrome (în neurofibromatoză). Încă mai rare sunt sarcoamele. Dintre acestea, menţionăm rabdomiosarcomul embrionar (sarcomul botrioid).

Peste 95% din tumorile vezicii urinare provin din uroteliu. Cea mai frecventă tumoră vezicală este **papilomul**, cu numeroase prelungiri viloase, ramificate, care se pot rupe şi sângera (hematurie). Adesea, aceste papiloame recidivează după operaţie, sunt multiple şi pot treptat trece într-un carcinom infiltrant. Aceste aspecte au dus la concluzia că papilomul cu îngroşarea uroteliului, prezenţa de mitoze şi atipii trebuie încadrat ca un *carcinom vezical superficial* chiar dacă nu infiltrează peretele vezical.

Carcinoamele sunt macroscopic adesea de aspecte papilar dar pot fi şi aplatizate. Se ulcerează frecvent şi infiltrează precoce peretele vezical. Microscopic, găsim carcinoame ale uroteliului (sau *CARCINOAME TRANZIŢIONALE)* care au trei grade de diferenţiere: gradul I: este caracterizat printr-un epiteliu

Scanned with OKEN Scanner

îngroşat care delimitează papilele, dar nucleii celulelor tumorale sunt uşor măriţi faţă de normal şi, rareori, hipercromatici. Tumorile de gradul II pot fi papilare sau invazive. Nucleii sunt măriţi, iar aranjamentul celulelor este mai puţin regulat. Circa 25 - 50% din nuclei sunt hipercomi. Tumorile de gradul III sunt în mare majoritate invazive, cu extensie profundă în peretele vezical. Celulele tumorale sunt mari şi pleomorfe cu nuclei hipercromatici în peste 50%. Pot apare zone de metaplazie epidermoidă. Uneori se pot întâlni şi cazuri de carcinoame cu celule mici, asemănătoare cu carcinomul micro-celular pulmonar. *CARCINOMUL EPIDERMOID* apare în 5% din toate tumorile vezicale. Majoritatea bolnavilor prezintă litiaza vezicală sau extrofia vezicii, care induc prezenţa metaplaziei epidermoide şi determină apariţia carcinomului pavimentos. În zonele unde predomină infecţia cu Schistosoma haematobium, care produce o metaplazie pavimentoasă a vezicii urinare, peste 50% din tumorile vezicii sunt de tip epidermoid. Carcinomul epidermoid al vezicii urinare este de obicei aplatizat, invaziv şi ulcerat. Microscopic, carcinomul poate fi bine diferenţiat cu perle keratozice se poate fi anaplazic, cu celule gigante, de aspect pleomorf. Prognosticul carcinomului epidermoid este mai grav decât al carcinomului tranziţional. *ADENOCARCINOMUL* este o tumoră rară. Microscopic este asemănător carcinomului de colon. Adesea este de aspect mucipar. Provine din resturile de uracă. Are prognostic grav. *CARCINOMUL IN SITU* (sau displazia) sunt prezente la 60% din bolnavii cu carcinom tranziţional vezical în apropierea tumorii sau la distanţă. Displazia sau carcinomul in situ nu sunt de obicei vizibile macroscopic, deşi uneori, mucoasa apare roşcată, gălbuie sau granulară. Microscopic, celulele sunt hipercrome cu nuclei proeminenţi. Raportul nucleocitoplasmatic este crscut. Celulele au un aranjament dezordonat. Se poate observa o uşoară polimorfie. Mitozele sunt frecvente şi, uneori, atipice. Carcinomul in situ nu determină simptome dar, uneori apare la bolnavii cu disurie sau hematurie. Diagnosticul se precizează prin citologie sau prin biopsii randomizate.

Sarcomul botioid apare la copil sau la adulţi. Este o tumoră rară. este vorba de un rabdomiosarcom embrionar apărând de obicei la nivelul trigonului vezical. Tumora formează mase polipoide, edematoase care uneori umplu vezica. Microscopic se constată un rabdomiosarcom embrionar. Prognosticul este grav.

Limfomul este o tumoră rară cu aspectul macroscopic al unei proeminenţe. Microscopic este o tumoră de tip non-Hodgkin.

Tumora mixtă mezodermală apare rareori în vezica urinară. Prezintă elemente carcinomatoase într-o stromă sarcomatoasă.

APARATUL GENITAL MASCULIN

A. TESTICULUL

I. *TULBURĂRI DE DEZVOLTARE*

Malpoziţii. În cazul unei coborâri incomplete, testicului poate rămâne localizat în abdomen sau în canalul inghinal. Vorbim în acest caz de

criptorhidism sau de *testicul reţinut.* Cauza exactă este necunoscută: tulburări endocrine, obstacole mecanice, displazii testiculare. Dacă nu este tratat, criptorhidismul duce la leziuni testiculare grave, la dispariţia epiteliului seminal şi atrofie testiculară. Celulele Leydig sunt mai puţin lezate, apărând chiar relativ înmulţite. Testicul reţinut are o tendinţă marcată la transformare tumorală. Din aceste motive, testicul reţinut trebuie tratat cât mai precoce, înainte de apariţia pubertăţii.

Displazii. Aberaţiile cromozomiale, în special tulburările cromozomiale de sex pot evolua cu modificări testiculare tipice. Astfel, în *sindromul Klinefelter* (bărbaţii XXY), testiculele sunt mici şi de culoare brună pe suprafaţa de secţiune. Microscopic, tubii seminali sunt atrofiaţi, total hialinizaţi, sau parţial dezvoltaţi. Celulele Leydig sunt dimpotrivă mult hiperplaziate.

Pseudohermafroditismul masculin prezintă un pattern cromozomial masculin normal, dar organele genitale externe sunt de tip feminin.

Testicul feminizant este o formă de pseudohermafroditism masculin asociat cu organe genitale externe de aspect feminin, dar fără uter sau alte derivate ale tractului müllerian. Testiculele sunt situate intraabdominal sau inghinal. Sunt de aspect atrofic dar cu hiperplazia celulelor Sertoli.

II. *TULBURĂRI CIRCULATORII*

Infarctul hemoragic testicular apare prin torsiunea canalului spermatic şi a testicului, ceea ce duce la clamparea venelor şi la oprirea circulaţiei. În testicul se pot găsi şi infarcte anemice, în special în panarterita nodoasă.

III. *ATROFII, MODIFICĂRI DEGENERATIVE*

Testicul este foarte sensibil la diverse noxe ca: razele X, creşterea temperaturii, influenţe hormonale, intoxicaţii şi infecţii. Deoarece tubii seminali şi celulele interstiţiale Leydig reacţionează diferit la aceste noxe, atrofiile se împart în: atrofii tubulare, interstiţiale şi globale. Leziuni ale celulelor Leydig duc la atrofie secundară a tubilor seminali. Aceştia se pot însă atrofia fără ca celulele Leydig să fi fost în prealabil lezate. Celulele Leydig sunt uneori relativ hiperplaziate, dând suprafeţei de secţiune a testicului o culoare brună datorită abundenţei de pigment brun conţinut în celulele Leydig. Acest aspect apare de exemplu în testicul din sindromul Klinefelter.

Atrofiile tubilor seminiferi pot fi izolate (fără semnificaţie clinică majoră) sau difuze. Atrofiile tubulare difuze evoluează cu diminuarea sau dispariţia epiteliului seminal, îngroşarea şi hialinoza peretelui tubular, micşorarea lumenului.

Cauzele atrofiilor tubulare pot fi: primare (prin leziuni testiculare directe) şi secundare prin leziuni endocrine complexe, în special hipofizare şi hipotalamice.

IV. *INFLAMAŢII (ORHITE)*

Orhita urliană

Apar în parotidita epidemică (sau oreion). Este excepţională la copii dar apare la circa 25% din adulţii care se îmbolnăvesc de parotidită epidemică. Orhita are evoluţie acută. În circa 40 - 60% din cazuri determină atrofia

Scanned with OKEN Scanner

testiculului cu scleroză canaliculară. Celulele Leydig nu sunt de obicei lezate. Dacă orhita este bilaterală, apare sterilitatea.

Orhita granulomatoasă

Corespunde unei inflamaţii cronice nespecifice cu localizare tubulară.

Orhita poate evolua fie cu tablou de inflamaţie marcată şi tumefiere testiculară, fie cu o leziune lentă cu aspectul unei tumori testiculare. Microscopic se constată un proces inflamator difuz sau nodular granulomatos cu limfocite, plasmocite, histiocite mari, polinucleare şi celule gigante situate la nivelul tubilor seminali. Cauza este necunoscută.

V. CHISTE PERITESTICULARE

Dilatarea chistică a tunicii vaginale cu acumulare de lichid este denumită hidrocel. Apare spontan sau posttraumatic şi poate însoţi inflamaţiile sau tumorile testiculare. Acumularea de sânge în tunica vaginală este denumită hematocel.

VI. TUMORI

Majoritatea tumorilor testiculare sunt maligne. Cele mai multe (circa 85%) sunt tumori provenite din celulele germinale.

a) **Seminomul**

Este cea mai frecventă tumoră testiculară. Macroscopic apare ca o formaţiune cenuşiu-albicioasă cu necroze şi hemoragii. Microscopic, seminomul este format din plaje tumorale înconjurate de septuri conjunctive conţinând numeroase limfocite. Celulele tumorale sunt rare, rotunde, cu citoplasma clară şi nuclei veziculoşi cu cromatina în grămezi mari. În 10% din seminoame se găsesc celule multinucleate sinciţiotrofoblastice, conţinând gonadotropine corionice. Sunt prezente granuloame în stroma seminoamelor în 50% din cazuri. Acestea constau din macrofage multinucleate, limfocite, plasmocite şi hiperplazia celulelor Leydig.

SEMINOMUL SPERMATOCITIC reprezintă circa 20% din totalitatea tumorilor cu celule germinale. Microscopic, tumora constă din trei tipuri celulare: 1. celule eozinofile cu nucleu sferoidal cu cromatina fină; 2. celule asemănătoare limfocitelor cu nuclei hipercromi şi citoplasma în cantitate redusă; 3. celule mononucleare sau multinucleare, cu citoplasmă abundentă. Mitozele sunt prezente. Între celulele tumorale se constată un material eozinofil. Limfocitele şi aspectele granulomatoase lipsesc. Tumora apare în general la subiecţi peste 40 de ani.

b) **Carcinomul embrionar** constituie 40% din tumorile cu celule germinale ale testiculului. Macroscopic, tumora este sferoidală cu limite neprecise, albicios-gălbuie, cu necroze şi hemoragii. Microscopic, celulele carcinomului embrionar se distribuie în straturi separate printr-o stromă fină. Uneori apar procese papilare penetrante în spaţii chistice. Celulele tumorale sunt mari, cu o cantitate moderată de citoplasmă; nucleii sunt mari, hipercromi. Mitozele sunt relativ frecvente. Imunohistochimic, unele celule tumorale se colorează pentru alfa-fetoproteină, altele pentru izoenzima lactic dehidrogenezei, în sfârşit, altele pentru antigenul carcino-embrionar.

Seminomul dă metastaze atât în ganglionii paraortici cât şi pe cale hematogenă.

Scanned with OKEN Scanner

Remarcabilă este sensibilitatea seminomului la terapia prin iradiere.

c) **Teratomul**

Macroscopic apare ca o tumoră chistică şi hemoragică. Este totdeauna malign, chiar în formele diferenţiate. În funcţie de gradul de diferenţiere deosebim următoarele forme:

1. *TERATOMUL DIFERENŢIAT* este format din ţesuturi mature derivate din toate cele trei foiţe embrionare.

2. *TERATOAME INTERMEDIARE* constituite din ţesuturi diferenţiate alături de zone carcinomatoase.

3. *TERATOMUL NEDIFERENŢIAT* (carcinomul embrionar adult) constă din porţiuni nediferenţiate, alături de zone cu glande, papile şi aspecte solide. Structurile organoide lipsesc.

4. *TERATOMUL TROFOBLASTIC* cuprinde zone formate din structuri asemănătoare vilozităţilor cu cito şi sinciţiotrofoblaste.

d) **Tumora sinusului endodermal (carcinomul embrionar de tip infantil)**. Apare în special la copil. Tumora constă din grupe de celule neoplazice solide şi în reţea, tubi granulari şi papile. Se consideră că provine din porţiuni ale sacului vitelin. Adesea coexistă cu un teratom de alt tip. Un element biologic important este creşterea alfa-fetoproteinei în sânge.

e) **Alte tumori testiculare** provin din stroma gonadală specializată, primitvă, fiind reprezentată de *TUMORA CU CELULE LEYDIG* şi de *TUMORA CU CELULE SERTOLI*.

B. EPIDIDIMUL

I. *INFLAMAŢII*

Epididimitele acute sunt în general unilaterale. Canalele şi ţesutul interstiţial sunt cuprinse într-un exudat bogat în leucocite. Inflamaţiile cronice duc la fibroza epididimului, adesea de aspect nodula. Infiltratul inflamator determină stenozări ale canalelor epididimare şi dificultăţi în eliminarea lichidului spermatic. TBC epididimară duce la cazeificări întise şi la formarea de foliculi TBC specifici. Este de obicei urmarea unei TBC urogenitale cu leziuni similare celor ale prostatei dar poate apare şi pe cale hematogenă.

II. *TUMORI*

Cea mai frecventă tumoră a epididimului este *tumora adenomatoidă*. Macroscopic apare ca o formaţiune cenuşiu-albicioasă cu diametrul de câţiva cm. Microscopic constă din tubi glandulari delimitaţi de celule aplatizate, mezoteliale. Interstiţial se găsesc fibre musculare netede şi infiltrate limfocitare.

C. PROSTATA

I. *INFLAMAŢII*

În inflamaţiile acute, prostata apare mărită. Interstiţial se găsesc numeroase polinucleare. Abcesele sunt relativ frecvente. În inflamaţiile cronice se

Scanned with OKEN Scanner

găseşte fibroză şi indurarea prostatei. Microscopic se observă infiltrate limfoplasmocitare. Epiteliul glandular se atrofiază şi poate prezenta o metaplazie pavimentoasă.

Prostatita granulomatoasă apare macroscopic cu zone indurate izolate. Microscopic, se constată un exsudat abundent cu macrofage, situat între acinii prostatici, în ţesutul fibro-muscular, care conţine şi limfocite, plasmocite, rare neutrofile şi celule multinucleate. Nu se găseşte necroză, ceea ce face posibil diagnosticul diferenţial cu tuberculoza, cu care se poate confunda. Se vindecă cu cicatrizare. Patogenic, este probabil rezultatul reacţiei la secreţia prostatei în ţesutul prostatic. Alţii consideră că este vorba de o afecţiune autoimună.

Prostatitele apar prin infecţii directe din uretră sau din alte organe din jur. O cauză frecventă este gonoreea. Tuberculoza prostatică apare ca tuberculi sau zone cazeoase, ca urmare a extinderii canaliculare a unei TBC urogenitale.

II. *HIPERPLAZII, TUMORI*

Hiperplazia prostatei apare ca o mărire de câteva ori a glandei, care ia un aspect nodular. Nodulii constau dintr-o proliferare a tubilor glandulari asociată cu o hiperplazie a fibrelor musculare netede din ţesutul interstiţial. Din această cauză denumirea de hiperplazie prostatică este cea mai potrivită pentru a desemna modificările prostatice menţionate. În funcţie de proliferarea glandulară sau miomatoză vorbim de hiperplazie de prostată predominant glandulară sau predominant leiomusculară.

În majoritatea nodulilor, glandele formează acini mari, adesea cu proliferări papilare. Mai rar, acinii sunt mici şi rotunzi. Acinii sunt delimitaţi de un epiteliu bistratificat. În acinii mari, celulele epiteliale de suprafaţă, sunt de obicei palide şi cilindrice, în timp ce în acinii mici, celulele sunt mici şi tahicromatice. Frecvent apar corpi amilacei. Adesea fosfataza acidă este prezentă în lumenul acinilor. Uneori, glandele au aspect atipic, putând mima un carcinom prostatic. Unele din aceste glande sunt delimitate de un singur strat de epiteliu cubic, cu citoplasma palidă. În hiperplazia cribriformă cu celule clare, unii acini sunt parţiali umpluţi printr-o proliferare cribriformă de celule palide, superficiale.

Nodulii prostatici formaţi predominant din proliferarea glandelor sunt relativ moi, au o suprafaţă albicios-cenuşie de pe care se scurge o serozitate lăptoasă. Proliferările leiomusculare sunt ceva mai dure şi au o suprafaţă de secţiune oarecum sticloasă. Zonele colorate gălbui sunt suspecte de malignizare.

Nodulii hiperplazici pornesc din părţile interne ale prostatei, din aşa-zisele glande parauretrale şi din glandele accesorii situate la intrarea uretrei în prostată. Din această cauză apare o compresie precoce a căilor urinare şi dificultăţi în eliminarea urinei cu toate consecinţele pentru rinichi.

Cauza hiperplaziei rezidă într-o perturbare a echilibrului hormonal între androgeni şi estrogeni. Porţiunea internă a prostatei este receptivă în special la estrogeni.

Carcinomul prostatic se dezvoltă, spre diferenţă de hiperplazie, în zonele dorsale, subcapsulare ale prostatei. Zonele canceroase sunt dure, gălbui,

Scanned with OKEN Scanner

incomplet delimitate. Treptat, cancerul avansează spre zonele anterioare ale prostatei, de asemenea spre veziculele seminale şi vezica urinară.

Microscopic este vorba de un adenocarcinom sau de un carcinom solid, format din celule clare, cu nuclei neregulaţi. Carcinoamele bine diferenţiate sunt adesea greu de deosebit de hiperplaziile adenomatoase.

Carcinomul de prostată este o afecţiune frecventă. Cercetarea microscopică sistematică a prostatei recoltate la necropsie a arătat că la 40 - 80% din decedaţi în vârstă de peste 80 de ani se găsesc carcinoame prostatice mici, fără simptome clinice manifeste.

În formele bine diferenţiate, glandele sunt mici sau medii, delimitate de un singur strat uniform de celule cuboidale sau cubico-cilindrice. Uneori glandele sunt de aspect cribriform. Citoplasma este palidă, granulară, cu nuclei rotunzi sau veziculari. În general, acinii maligni sunt mai mici decât cei din hiperplazie, având o poziţie "spate la spate" cu foarte puţină stromă intermediară. În formele nediferenţiate, aspectul glandular dispare, celulele neoplazice fiind dispuse în cordoane, cuiburi sau straturi. Celulele iau un aspect neoplazic net, cu nucleoli acidofili proeminenţi, mitoze frecvente şi stromă puţină, ceea ce dă cancerului duritatea caracteristică de schir. Cele mai evidente dovezi de malignitate sunt: invazia limfaticelor şi a capilarelor sanguine din capsula prostatică, precum şi a spaţiilor perineurale. Dintre markerii care pot fi utilizaţi în diagnosticul cancerului de prostată, semnalăm: creşterea fosfatazei acide serice, care apare numai după ce cancerul s-a extins dincolo de capsulă sau a dat metastaze. Antigenul specific de prostată are valoare numai în aprecierea dacă o metastază are punctul de plecare din prostată. S-a constatat că aproximativ 2/3 din cancerele prostatice secretă mucosubstanţe acide, demonstrabile cu Albastru-alcian, care nu apar în epiteliu prostatic normal. Carcinomul epidermoid, carcinomul adenoid-chistic şi carcinomul cu celule tranziţionale apar mai rar.

Majoritatea carcinoamelor de prostată cresc lent şi dau metastaze în bazin, sistemul osos (sacru, vertebre, femur, coaste). Peste 90% din metastaze sunt sclerotice, cu îngroşarea traveelor osoase. Prognosticul carcinomului de prostată depinde de extindere. Carcinomul este împărţit în 4 stadii evolutive: stadiul A nu prezintă simptome de carcinom: stadiul A1 se caracterizează prin dimensiuni microscopice, limitat la un singur focar; în stadiul A2 carcinomul se extinde la prostată. În stadiul B există un singur focar neoplazic în prostată. În stadiul B1 nodulul este sub 2 cm. În stadiul B2 nodulul este mai mare. În stadiul C, carcinomul se extinde dincolo de capsulă; iar în stadiul D apar metastazele. În sistemul Gleason, tumorile sunt divizate în 5 stadii: 1. tumora bine diferenţiată; stadiul 2 în care apar unele atipii; stadiul 3, cu atipii încă mai numeroase şi extindere în ţesutul periprostatic; stadiul 4, cu celule mari, clare şi aranjament în straturi; stadiul 5 cu celule nediferenţiate.

În etiologia cancerului de prostată intervin probabil mai mulţi factori: vârsta (apare la bărbaţii peste 50 de ani), rasă (este mai frecvent la negri) şi sistemul endocrin. este foarte probabil că androgenii joacă un rol important, mai ales cu efect permisiv în sensul că aceşti hormoni sunt necesari pentru menţinerea epiteliului prostatic care se transformă neoplazic sub influenţa

Scanned with OKEN Scanner

unui carcinogen necunoscut. În orice caz, tratamentul chirurgical (orhiectomia), radioterapia şi administrarea de estrogeni sau agoniştii sintetici ai releasing hormonului de prostată. Bolnavii cu cancer de prostată diseminat au o rată de supravieţuire de 10 - 40% după 10 ani.

D. ORGANELE GENITALE EXTERNE

Fimoza este o modificare în formă de pâlnie cu o îngustare a deschiderii prepuţului, încât acesta nu mai poate fi tracţionat înapoi. Poate fi congenitală sau este urmarea unor inflamaţii cronice fibrozante. În cazul când glandul rămâne încastrat într-un prepuţ prea strâmt nedeplasabil, vorbim de *parafimoză*. Deschiderea uretrei pe partea inferioară a glandului se numeşte *hipospadias*.

Balanita este o inflamaţie a glandului; **Posthita** este inflamaţia *prepuţului*.

Induraţia plastică a penisului (boala Peyronie) constă în apariţia unei fibromatoze difuze a penisului.

Condilomul glandului constă în prezenţa unei tumori de aspect conopidiform apărută pe gland, de obicei consecutivă unor iritaţii cronice sau infecţii virale. Microscopic se găseşte o proliferare fibroepitelială.

Carcinomul penian poate fi exofitic sau ulcerativ. Microscopic este un carcinom epidermoid. **Carcinomul scrotal** este de asemeni de tip epidermoid. Ca factor favorizant intervine contactul prelungit cu produşi de gudron. Exemplul cel mai cunoscut este cancerul scrotal al coşarilor (descris de Pott în secolul al XVIII-lea) şi care reprezintă prima observaţie de cancerizare prin produşi chimici.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XIV

APARATUL GENITAL FEMININ

A. OVARUL

I. *INFLAMAŢII (OVARITE)*

Apar în special prin extinderea inflamaţiilor de la nivelul uterului sau al trompelor, mai rar prin diseminare hematogenă. Ovarul este tumefiat, cenuşiu-roşcat. Pot apare abcese care se deschid în peritoneu.

II. *TUMORI OVARIENE*

Clasificarea tumorilor ovariene a fost mult timp confuză, adesea folosindu-se numeroase denumiri sinonime pentru acelaşi tip de neoplazie. Relativ recent grupul de experţi O.M.S. a elaborat o nouă clasificare pe care o prezentăm mai jos, care împarte tumorile ovariene în 9 tipuri principale. În acest capitol vom insista numai asupra celor mai frecvente tipuri, întâlnite în practică. Pentru detalii există numeroase tratate de patologie ginecologică, ce pot fi cu folos consultate de patologiştii interesaţi de corespondentul anatomo-patologic al afecţiunilor ginecologice.

CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ A TUMORILOR OVARIENE (după O.M.S.)

I. TUMORI ALE EPITELIULUI DE ÎNVELIŞ (Tumori epiteliale comune)

A. TUMORI SEROASE

1. Benigne
   a) chistadenomul şi chistadenomul papilifer
   b) papilomul de suprafaţă
   c) adenofibromul şi chistadenofibromul
2. Tumori la limita malignităţii (carcinoame cu slab potenţial de malignizare)
   a) chistadenomul şi chistadenomul papilar
   b) papilomul de suprafaţă
   c) adenofibromul şi chistadenofibromul

Scanned with OKEN Scanner

3. Tumori maligne
   a) adenocarcinomul, adenocarcinomul papilar şi chistadenocarcinomul papilar
   b) carcinomul papilar de suprafaţă
   c) adenofibromul şi chistadenofibromul malign

B. TUMORI MUCINOASE

1. Benigne
   a) chistadenomul
   b) adenofibromul şi chistadenofibromul
2. Tumori la limita malignităţii (carcinoame cu slab potenţial de malignizare)
   a) chistadenomul
   b) adenofibromul şi chistadenofibromul
3. Tumori maligne
   a) adenocarcinomul şi chistadenocarcinomul
   b) adenofibromul şi chistadenofibromul malign

C. TUMORI ENDOMETRIOIDE

1. Benigne
   a) adenomul şi chistadenomul
   b) adenofibromul şi chistadenofibromul
2. La limita malignităţii (carcinoame cu slab potenţial de malignizare)
   a) adenomul şi chistadenomul
   b) adenofibromul şi chistadenofibromul
3. Maligne
   a) carcinomul
      – adenocarcinomul
      – adenoacantomul
      – adenofibromul malign şi chistadenofibromul malign
   b) sarcoamele endometrioide de tip stromal
   c) tumori mixte mezodermice (mülleriene) omologe şi heterologe

D. TUMORI CU CELULE CLARE

1. Benigne: adenofibromul
2. La limita malignităţii (carcinom cu slab potenţial de malignizare)
3. Maligne (carcinomul şi adenocarcinomul)

E. TUMORI BRENNER

1. Benigne
2. La limita malignităţii
3. Maligne

F. TUMORI MIXTE EPITELIALE

1. Benigne
2. La limita malignităţii
3. Maligne

Scanned with OKEN Scanner

G. CARCINOAME NEDIFERENŢIATE

H. TUMORI EPITELIALE NECLASIFICABILE

II. TUMORI ALE MEZENCHIMULUI CORDOANELOR SEXUALE

A. TUMORI CU CELULE ALE GRANULOASEI ŞI STROMALE

1. Tumori cu celule de granuloasă
2. Tumori ale grupului fibro-tecal
   a) tecomul
   b) fibromul
   c) neclasificabile

B. ANDROBLASTOMUL (Tumori cu celule Sertoli şi Leydig)

1. Tumori bine diferenţiate
   a) androblastomul tubular (tumori cu celule Sertoli - adenomul tubular Pick)
   b) androblastomul tubular cu celule lipidice (foliculomul lipidic Lecene)
   c) tumori cu celule Leydig şi celule Sertoli
   d) tumori cu celule Leydig; tumori cu celule din hil
2. Cu diferenţiere intermediară
3. Slab diferenţiate (sarcomatoide)
4. Cu elemente heterologe

C. GINANDROBLASTOMUL

D. NECLASIFICABILE

III. TUMORI CU CELULE LIPIDICE

IV. TUMORI ALE CELULELOR GERMINALE

A. DISGERMINOMUL

B. CARCINOMUL EMBRIONAR

C. POLIEMBRIOMUL

D. POLICARCINOMUL

E. TERATOAMELE

1. Imature
2. Mature
   a) solide
   b) chistice
      – chistul dermoid
      – chistul dermoid cu transformare malignă
3. Monodermice şi foarte specializate
   a) guşa ovariană (stroma ovarii)
   b) carcinoidul

Scanned with OKEN Scanner

c) guşa ovariană şi carcinoidul
d) altele

F. FORME MIXTE

V. GONADOBLASTOMUL

A. PUR

B. Asociat cu un disgerminom sau cu alte forme de tumori ale celulelor germinale

VI. TUMORI ALE ŢESUTURILOR MOI NESPECIFICE

VII. TUMORI NECLASIFICABILE

VIII. TUMORI SECUNDARE (METASTATICE)

IX. LEZIUNI PSEUDOTUMORALE

A. Luteomul de sarcină

B. Hiperplazia stromei ovariene şi hipertecoza

C. Edemul masiv

D. Chistul folicular solitar şi chistul corpului galben

E. Chisturi foliculare multiple (ovar polichistic)

F. Foliculi chistici luteinizaţi multipli

G. Endometrioza

H. Chisturi prin incluzia epiteliului de suprafaţă

I. Chisturi simple

J. Leziuni inflamatorii

K. Chisturi paraovariene

TUMORI EPITELIALE COMUNE

Derivă din epiteliul celomic şi din stroma ovariană.

A. **TUMORILE SEROASE**

Provin din epiteliul de înveliş al ovarului. Circa 20% din tumorile benigne ovariene.

Tumori benigne

Frecvenţa maximă se constată între 20 - 25 de ani. În 50 - 80% din cazuri tumora este bilaterală.

CHISTADENOMUL SEROS: tumora chistică uni sau multiloculară. Dimensiuni variabile până la gigante. Conţinutul galben-citrin. Există două forme: a) *chistadenomul simplu:* unilateral cu peretele neted. Microscopic, este delimitat de un epiteliu cubic, unistratificat. b) *Chistadenomul papilifer* uni sau multilocular cu

formaţiuni papilare caracteristice endochistice, mai rar exofitice. Microscopic, prezintă formaţiuni papilare cu axe conjunctivo-vasculare, delimitate de un epiteliu unistratificat, cuboidal sau cilindric. Demarcare foarte netă între epiteliu şi stromă. În stromă se pot găsi corpi psamomatoşi (calcosferite).

PAPILOMUL DE SUPRAFAŢĂ: tumoră exofitică delimitată de un epiteliu cuboidal sau cilindric. Pot ajunge la dimensiuni importante. Malignitatea este dificil de stabilit.

ADENOFIBROMUL ŞI CHISTADENOFIBROMUL. Macroscopic, parţial solidă, parţial chistică. Microscopic, asemănător adenofibromului mamar, cu tubi delimitaţi de un epiteliu cubic.

Tumori la limita malignităţii (carcinoame cu potenţial slab de malignizare)

Macroscopic, similar cu chistadenomul seros. Bilateral în 40% din cazuri. Riscul de malignizare creşte cu numărul sporit de proliferări papilare intrachistice. Microscopic, epiteliul pseudo sau multistratificat. adesea atipii celulare moderate. Aglomerări de celule tumorale. Rare mitoze. Electronooptic: nuclei cu infaldurări, simplificarea interdigitaţiilor intercelulare. Bazala inactă. Corpi psamomatoşi prezenţi. Se indică prelevări multiple, pentru a stabili eventuala malignitate. Diagnosticul diferenţial cu tumorile seroase benigne este foarte dificil.

B. **TUMORILE MUCINOASE**

Tumori benigne

CHISTADENOMUL MUCINOS: mai puţin frecvent decât chistadenomul seros. Incidenţa maximă la 20 - 50 de ani. Bilateral în 50% din cazuri. Când este bilateral, este mai probabil malign. Macroscopic: tumoră chistică, netedă. La secţionare, multiloculară, suprafaţă netedă, conţinut vâscos, mucinos, gelatiniform. Rareori, papile intrachistice. Microscopic, chistele sunt delimitate de un singur strat de celule bine diferenţiate, cu un nucleu bazal şi citoplasma plină cu mucus. Atipiile şi mitozele sunt absente.

Chistadenomul mucinos la limita malignităţii este bilateral în 20% din cazuri. Macroscopic sunt tumori papilare intrachistice. Pot apare zone de hemoragii şi necroze. Microscopic, aspecte papilare delimitate de un epiteliu mucinos pluristratificat cu atipii moderate fără invazie în stromă.

Carcinomul ovarian

Frecvenţa: 3 - 5% din toate cancerele la femei: 14% din totalitatea cancerelor ovariene. Maximum de frecvenţă, între 40 - 60 de ani. Tumora bilaterală în 50% din cazuri. Histogeneza: cel mai probabil din epiteliul seros, mai rar din endometrioza ovariană sau din insulele Walthard.

A. *CHISTADENOCARCINOMUL SEROS:* atinge peste 15 cm diametru în 50% din cazuri. Este de obicei multilocular, cu papile mari intra şi extrachistice. Adesea se găsesc zone tumorale compacte. Microscopic: celule atipice, dispuse pluristratificat. Mitozele sunt frecvente. Pot apare formaţiuni glandulare delimitate de celule atipice. Invazie evidentă în ţesuturile din jur. Calcosferite prezente în 50% din cazurile de chistadenocarcinom.

B. *CHISTADENOCARCINOMUL MUCINOS,* circa 10% din tumorile mucinoase. Macroscopic: arii solide cu zone hemoragice, necroze şi formaţiuni papilare intra şi extrachistice. Microscopic: structuri glandulare delimitate de un epiteliu atipic multistratificat cu celule mucosecretante, corespunzător

Scanned with OKEN Scanner

conţinutului mucinos al chistadenocarcinomului mucinos. Supravieţuirea după 5 ani nu depăşeşte 60%. Odată cu ruperea chistadenocarcinomului poate apare pseudomixomul peritoneal (în 3 - 5% din cazuri).

C. **TUMORILE ENDOMETRIOIDE**

Carcinomul endometiroid reprezintă circa 10 - 25% din toate adenocarcinoamele ovariene. Poate apare în asociere cu o endometrioză primară ovariană. În 30 - 50% din cazuri tumora este bilaterală. Macroscopic tumora este chsitic-multiloculară, cu conţinut papilifer moale. Microscopic, aspectul este glandular cu aranjament cribriform, asemănător celui din cancerul endometrial. În 50% din cazuri, componenta glandulară prezintă aspecte epidermoide, apărând astfel aspectul de *adenoacantom*. În cazul când componenta epidermoidă prezintă caractere de malignitate, vorbim de un *carcinom adenoscuamos*. Prognosticul depinde de stadiul şi histologia tumorii. În general supravieţuirea după 5 ani este de circa 50%. În carcinomul adenoscuamos, supravieţuirea după 5 ani este mai redusă decât în adenocarcinomul endometrioid pur.

D. TUMORILE CU CELULE CLARE

Carcinoamele cu celule clare reprezintă 5 - 11% din tumorile ovariene primare. Se asociază cu endometrioza în 25% din cazuri. Macroscopic poate fi chistic sau asociat cu zone solide. Microscopic, celulele sunt cilindrice sau cuboidale cu citoplasma clară. Nucleii proemină în lumenul tubular. Supravieţuirea după 5 ani este de 50 - 55%.

E. TUMORILE BRENNER

Reprezintă tumori epiteliale incluse într-o stromă fibroasă. Rareori secretă hormoni. Macroscopic au dimensiuni variabile, de la limita vizibilităţii la câţiva cm. Pot fi asociate cu un chistadenom mucinos. Există trei tipuri de tumori Brenner: a) *Benignă:* microscopic formată din celule poligonale, cu un şanţ central (aspect în "bob de cafea", amintind aspectul tranziţional renal; b) *Tumora Brenner* proliferantă cu aspect macroscopic de mase mari polipoide, iar microscopic cu proliferări papilare, delimitate de straturi multiple de epiteliu tranziţional, cu atipii uşoare, rare mitoze, dar fără invazie. c) *Tumora Brenner malignă.* Microscopic, epiteliul tranziţional al tumorii Brenner maligne este de aspect atipic, cu arii de necroză şi hemoragii. Tumora Brenner malignă este de aspect atipic, cu arii de necroză şi hemoragii. Sunt prezente arii de carcinom tranziţional caracteristice. Histogeneza tumorii este neclarificată, dar provine mai probabil din epiteliul de acoperire al ovarului sau din rete ovarii.

TUMORI ALE MEZENCHIMULUI CORDOANELOR SEXUALE

Pot apare sub formă de *fibroame.* Sunt benigne dar pot atinge dimensiuni mari şi pot prezenta modificări regresive. Fibroamele ovariene bilaterale sunt asociate uneori cu ascită şi hidrotorace (sindromul Deismonds-Meiga). Alte fibroame ovariene prezintă o culoare gălbuie; microscopic acestea conţin lipide în celulele conjunctive, care sunt de fapt celule tecale. Aceste tumori sunt denumite fibrome teca-celulare (sau *tecoame).*

Scanned with OKEN Scanner

Un grup de tumori mai frecvente care constau din celule tecale şi granuloase sunt denumite tumori cu celule de granuloasă *(tumori de granuloasă).* Afectează grupe mari de vârstă, de la nou-născuţi, la fetiţie impubere, până la femeia în postmenopauză, majoritatea apar după memopauză. Sunt de obicei unilaterale. Produc hormoni steroizi, cu acţiune feminizantă sau virilizantă. Majoritatea produc un exces de estrogeni. Macroscopic: tumora este bine incapsulată, de mărime variabilă. La secţionare, are un aspect solid cu necroze şi hemoragii. Microscopic: trăsătura caracteristică este prezenţa unor celule mici, rotunde sau fuzoforme cu o cantitate mică de citoplasmă. Nucleul prezintă un şanţ longitudinal. Celulele se dispun în mai multe aspecte: microfolicular, aspect cu corpi Call-Exner (formaţiuni foliculare incomplete conţinând un produs acidofil), trabecular cu cordoane de celule rotunde sau ovalare, separate prin septuri conjunctive fine şi, în sfârşit, aspectul sarcomatoid, fără a se putea preciza dacă este vorba de o proliferare a stromei conjunctive sau o proliferare pseudosarcomatoasă a celulelor de granuloasă. Frecvent, aspectele coexistă. *Este important de semnalat* că hiperplazia endometrială însoţeşte tumorile de granuloasă în circa 50% din cazuri iar adenocarcinomul endometrial coexistă în aproximativ 15% din cazuri. Prognosticul: se consideră că toate tumorile de granuloasă sunt potenţial agresive, dar în general prognosticul este favorabil deşi există o tendinţă de recidivă, după intervale relativ îndelungate. Elemente de prognostic grav sunt: mărimea tumorii, aspectul solid, bilateralitatea, vârsta bolnavilor peste 40 de ani, prezenţa mitozelor şi atipiilor.

Dacă tumora de granuloasă apare la fetiţe, se instalează o pseudopubertate precoce, cu hemoragii uterine, dezvoltarea sânilor şi a pilozităţii pubiene axilare. La femeile adulte, tumora de granuloasă determină modificări endometriale, cu tulburări de ciclu menstrual.

Un grup mai rar de tumori care, prin analogie cu tumorile testiculare, este denumit *tumori cu celule Sertoli-Leydig* prezintă fie aspecte tubulare, asemănătoare cu tubii testiculari *(adenomul tubular testicular),* fie cordoane celulare nediferenţiate care prezintă o secreţie importantă de androgeni, de unde şi denumirea de *Androblastoame* sau *Arenoblastoame* pe care o au aceste tumori. Majoritatea sunt benigne. Clinic se caracterizează prin semne de defeminizare urmate de instalarea masculinizării: amenoree, hipertrofia clitorisului, pilozitatea masculină (barbă, mustăţi), îngroşarea vocii. Macroscopic, androblastomul este uni sau bilateral; dimensiunile sunt variabile, până la voluminoase; pot fi solide sau cu zone chistice. Microscopic, se constată trei aspecte: a) Androblastomul tubular cu celule Sertoli, bine diferenţiat (adenomul tubular Pick); b) Androblastomul cu diferenţiere intermediară, constituit din grupuri de celule rotunde sau rudimentate de tubi; c) Forma slab diferenţiată, sarcomatoidă, cu atipii şi prezenţa unor picături hialine intracitoplasmatice, alături de picături lipidice.

Ginandroblastomul este constituit microscopic din elemente de granuloasă, celule tecale, alături de elemente trabeculare şi tubulare de androblastom. Se poate asocia şi o zonă de Shistadenom mucinos. Clinic: efecte masculinizante (hipertrofia clitorisului şi hirsutism) precum şi feminizante (hipertrofie uterină şi sângerări intermitente).

Scanned with OKEN Scanner

TUMORI CU CELULE LIPOIDICE

Sunt tumori rar întâlnite. Macroscopic, sunt de aspect solid, galben-brune, încapsulate. Microscopic se găsesc celule încărcate cu lipide. Clinic se însoţesc de semne de masculinizare. Histogenetic, provin din stroma ovariană.

TUMORI CU CELULE GERMINALE

Disgerminomul (sau seminomul ovarian) provine din celulele nediferenţiate ale gonadei primitive. Microscopic are aspecte asemănătoare seminomului testicular: celule mari, clare, bogate în glicogen şi nuclei mari, rotunzi cu cromatină fină. Celulele sunt dispuse în insule sau travee separate printr-o stromă conjunctivă bogată în limfocite. Are o malignitate accentuată.

Tumora de sinus endodermal este astfel denumită din cauza asemănărilor cu sinusurile endodermale ale sacului vitelin la şobolan. Macroscopic, este o tumoră mare, cu necroze, hemoragii şi chiste cu conţinut gelatiniform. Microscopic se caracterizează prin microchiste căptuşite cu celule turtite sau cubice, conţinând uneori formaţiuni pseudopapilare sau pseudoglomerulare (Corpii Schiller-Duval). O altă caracteristică este prezenţa unor picături hialine, care se colorează intens cu PAS şi conţin alfa-fetoproteină, considerată marker tumoral pentru tumora de sinus endodermal. Apare un prognostic grav.

Carcinomul embrionar este constituit din celule nediferenţiate, uneori cu dispoziţie papilară sau pseudoglandulară. Produce gonadotrofină corionică şi alfa-fetoproteină, markeri tumorali utilizabili în diagnostic şi evaluarea apariţiei metastazelor. Evoluează rapid spre exitus.

Un grup important de tumori care aparţin tipului de tumori cu celule germinale sunt **teratoamele**.

Cel mai frecvent teratom ovarian este *chistul dermoid* (20% din tumorile de ovar la femeia adultă şi 50% la fetiţe). Chistul dermoid reprezintă un *teratom matur* constituit dintr-o formaţiune chistică plină cu o substanţă păstoasă, sebacee, galbenă şi smocuri de păr. Foarte rar se malignizează. Microscopic, chistul dermoid este tapetat de un epiteliu pavimetos cu formaţiuni aparţinând pielii (glande sebacee, fire de păr), epiteliu cilindric ciliat. Se pot găsi şi diferite alte ţesuturi în peretele chistului dermoid: cartilagiu, os, ţesut glial, ganglioni nervoşi, etc. Rareori se pot găsi şi teratoame maligne constituite din ţesuturi imature.

Gonadoblastomul (gonadomul disgenetic) apare la persoane cu anomalii somatice şi sexuale: fenotip feminin, ovare sau testicule disgenetice. Clinic, prezintă o secreţie de androgeni. Microscopic: celulele germinale mari asemănătoare celor din seminom, celule mici asemănătoare celulelor granuloase, formând cuiburi (pseudocorpi Call-Exner), celule interstiţiale amintind celulele Leydig.

Dintre celelalte grupuri de tumori din clasificarea O.M.S., mai importante sunt tumorile secundare (metastatice) şi pseudotumorile.

METASTAZE

Metastazele tumorale ovariene sunt frecvente. Pot apare hematogen sau, mai des, prin implantarea de celule tumorale pe suprafaţa ovarelor. Tumora primară

Scanned with OKEN Scanner

poate fi: carcinomul gastric, intestinal, pancreatic sau de colecist. De la aceste cancere primare, celulele tumorale se răspândesc în peritoneu, de unde se pot localiza în ovar. Metastazele ovariene bilaterale pornite de la cancere ale tubului digestiv (în special de la carcinomul gastric) cu prezenţa de celule cu aspect în *inel cu pecete* (sau inel cu piatră) sunt denumite *tumori Kruckenberg.*

LEZIUNI PSEUDOTUMORALE

Leziunile pseudotumorale ovariene sunt reprezentate în special de chiste, care pot fi de diverse tipuri:

Chistul ovarian simplu este o formaţiune plină cu un lichid seros. Învelişul interior al chistului este dispărut încât nu se mai pot face aprecieri asupra modului de formare al acestor chiste.

Chistul folicular apare în disfuncţia axei hipotalamo hipofizo-ovariene cu absenţa ovulaţiei. Macroscopic, chistul folicular este unilocular, cu perete subţire, neted, conţinând un lichid clar sau sanguinolent. Dimensiunile variază de la un bob de mazăre la un măr. Microscopic, peretele chistului este tapetat de celule de granuloasă şi celule tecale la exterior. În cazul când epiteliul chistului rămâne activ din punct de vedere endocrin, apar tulburări menstruale. Dacă găsim în ambele ovare foliculi numeroşi, dilataţi chistic, situaţi subcapsular vorbim de *ovare polichistice*. Ovarele polichistice se găsesc şi în *sindromul Stein-Leventhal* caracterizat prin: ovare mărite, polichistice, albe sidefii (datorită creşterii stromei ovariene centrale). Clinic se constată: amenoree primară şi hirsutism (datorită unei producţii crescute de androgeni la nivelul stromei ovariene). O rezecţie cuneiformă practicată în ovar poate determina apariţia unui ciclu ovarian normal.

Chistul de corp galben (chistul luteinic) apare datorită faptului că hemoragia centrală fiziologică din corpul galben nu este urmată de dispariţia concomitentă a celulelor luteinice. Între acest corp galben persistent şi chistele mari de corp galben există numeroase etape de trecere. Importanţa acestor modificări constă în faptul că celulele luteinice produc în continuare hormoni, determinând perturbări ale ciclului menstrual. Chistele luteinice hemoragice se pot rupe ducând la hemoragii intraabdominale. Aceste hemoragii abdominale asociate cu tulburări de ciclu pot simula o sarcină extrauterină.

Endometrioza ovariană apare sub formă de chiste delimitate de un epiteliu asemănător endometrului. Deoarece epiteliul chistului are o activitate funcţională concomitentă cu modificările endometriale, apar, odată cu menstruaţia, hemoragii în interiorul chistului endometriozic. Prin modificarea masei sanguine intrachistice rezultă un conţinut chistic negricios, dens (chistul şocolatiu).

B. TROMPA

1. *INFLAMAŢII (SALPINGITE)*

Apar pe cale hematogenă şi, mai frecvent, de la o infecţie de vecinătate, în special de la nivelul uterului.

În **salpingita acută catarală,** trompa este tumefiată, mucoasa roşietică, lumenul plin cu un exsudat sero-mucos. În **salpingita purulentă** care apare în

Scanned with OKEN Scanner

special după infecţiile gonococice şi în septicemia puerperală, lumenul este plin cu puroi. Salpingita acută se poate vindeca complet sau, dimpotrivă, poate trece în stadiul cronic. În acest caz găsim un infiltrat cu limfocite şi numeroase plasmocite situate în stroma pliurilor epiteliale, care, treptat, poate invada tot peretele salpingean, cu formarea de ţesut de granulaţie şi fibroză. Odată cu trecerea infiltratului inflamator prin peretele tubar şi pătrunderea în ţesuturile din vecinătate apare o *perisalpingită* sau o *pelviperitonită*. Extinderea inflamaţiei purulente spre ovar constituie *abcesul tubo-ovarian*. Nu rareori, în salpingita cronică, lumenul tubar este stenozat. În special salpingita purulentă de cauză gonococică este urmată de cicatrici şi stenoza lumenului. În cazul când salpingita cronică este bilaterală apare sterilitatea.

Dacă procesul inflamator continuă după ce s-a produs închiderea orificiilor abdominal şi uterin, acumularea produsului de secreţie în lumen determină o dilataţie sacciformă a trompei. În funcţie de conţinut, apare: *hidrosalpinx, piosalpinx* sau *hematosalpinx*. Dilatarea este în special accentuată la nivelul ampulei datorită musculaturii mai slabe de la acest nivel. Uneori se constată, datorită procesului inflamator cronic, o proliferare spre profunzime a epiteliului tubar, asociată cu hiprplazia stratului musculo-conjunctiv, apărând cu proliferări nodulare, situate în special la nivelul istmului *(Salpingita istmică nodoasă)*.

Tuberculoza tubară apare atât sub formă de foliculi cât şi sub aspect cazeos. Reprezintă o TBC de organ importantă, apărută pe cale hematogenă. Coexistă adesea cu TBC endometrului. Odată cu cazeificarea, apar distrugeri ale mucoasei tubare precum şi diseminarea tuberculozei spre endometru, pe cale tubară.

II. *CHISTE ŞI TUMORI*

Frecvent se găsesc chiste de la o gămălie de ac la un sâmbure de cireaşă situate la nivelul seroasei **(chiste seroase)**. Acestea se dezvoltă din incluzii de epiteliu pritoneal (aşa-zisele cuiburi epiteliale Walthard) care se lichefiază central. La fel de frecvent se pot găsi mici chiste în peretele tubar, delimitate de un epiteliu asemănător endometrului (endometrioza tubară).

Chistul tubo-ovarian reprezintă o formaţiune rezultată din contopirea ovarului cu trompa, conţinând o zonă centrală chistică. Provine dintr-un hidrosalpinx alipit de ovar sau din chiste ovariene care aderă la trompă.

Uneori se pot găsi în peretele trompei, **tumori adenomatoide benigne** asemănătoare celor din epididim.

Carcinomul primitiv al trompei se întâlneşte relativ rar. Microscopic este un adenocarcinom.

C. UTERUL

I. *MALFORMAŢII, ANOMALII DE POZIŢIE*

Datorită lipsei parţiale sau totale de sudură a canalelor Müler apar diferite malformaţii uterine. În funcţie de extinderea lipsei de sudură pot apare: uter şi

Scanned with OKEN Scanner

vagin dublu sau un vagin şi două utere (uter dublu). O lipsă incompletă de sudură la nivelul uterului dă uterul bicorn.

Modificările de poziţie ale uterului faţă de axa verticală sunt: *anteflexi* (uterul este flectat înainte) şi *retroflexia* (uterul este flectat înapoi).

O modificare de poziţie cu importanţă practică este prolapsul uterin care apare atunci când diminuă tonicitatea aparatului de susţinere al uterului, în special după naşteri multiple sau la vârsta înaintată.

II. *MODIFICĂRI DE LUMEN*

Apar fie consecutiv unei malformaţii sau, secundar, în cursul vieţii. De exemplu, *atrezia vaginală* este urmarea unei alipiri incomplete a canalelor Müller. Ocluzia orificiului distal al vaginului duce la staza secreţiilor şi, mai târziu, la retenţia sângelui menstrual. Atrezia canalului cervical este de obicei consecutivă unei cicatrici post-inflamatorii. Detrmină retenţia secreţiilor şi a sângelui în uter *(hematometrie)*. Ocluzia în cadrul unui proces supurativ duce la retenţia de puroi *(piometrie)*.

III. *TULBURĂRILE ENDOCRINE ŞI CONSECINŢELE LOR*

Modificările ciclice lunare la nivelul organelor genitale ţintă, în special la nivelul endometrului, sunt reglate hormonal sub acţiunea axei hipotalamo-hipofizo-ovariene. În cadrul acestei axe, hipotalamusul produce "releasing-hormoni" care acţionează asupra hipofizei. Aceasta eliberează hormonii FSH şi LH cu acţiune asupra ovarului. În ovar se formează hormonii foliculului ovarian (foliculina sau hormonii estrogeni) şi ai corpului galben (progesteronul).

În cadrul ciclului menstrual foliculina induce faza de proliferare a endometrului (4 - 14-a zi); progesteronul determină apariţia fazei secretorii (14 - 28-a zi).

În climacteriu (menopauză) endometrul este atrofiat, glandele endometriale se micşorează devenind hipofuncţionale, uterul diminuă, musculatura uterină se micşorează, ţesutul conjunctiv proliferează, vasele se sclerozează.

Tulburările hormonale apar în special în fazele de trecere spre menopauză (în preclimacteriu). Cea mai frecventă tulburare apare atunci când maturaţia foliculară este prezentă dar nu are loc ovulaţia şi nu se formează corpul galben (ciclul anovulator). La nivelul endometrului faza proliferativă persistă nemaifiind înlocuită de faza secretorie. Glandele endometriale continuă se crească, apărând astfel *hiperplazia glandulară*. În cazul când foliculul ovarian persistă, se poate transforma într-un chist folicular care continuă să secrete foliculină. Sub acţiunea foliculinei în exces, glandele endometriale continuă să crească şi să se dilate, rezultând *hiperplazia glandulochistică* a endometrului. Aspectul chistic al endometrului se poate observa şi cu ochiul liber (aspect de brânză Schweizer). Deoarece la nivelul mucoasei endometriale hiperplazice poate avea loc o hemoragie în suprafaţă, această modificare este

Scanned with OKEN Scanner

una dintre cele mai frecvente cauze de hemoragii (metroragii) în preclimacteriu. Formarea anormală de estrogeni din alte cauze, de exemplu în tumorile ovariene care produc estrogeni, duce de asemenea la o hiperplazie glandulochistică a endometrului. Perturbările cantităţii de hormoni ovarieni survenite la un ciclu menstrual normal sunt vizibile la nivelul endometrului.

IV. *INFLAMAŢIILE CORPULUI UTERIN*

În funcţie de sediul inflamaţiei deosebim: endometrita (inflamaţia mucoasei), miometrita (inflamaţia peretelui uterin), perimetrita (inflamaţia peritoneului periuterin) şi parametrita (inflamaţia ţesutului subperitoneal până la nivelul ligamentelor largi).

Endometrita acută este produsă de microbi, adesea după manevre abortive. Mucoasa este tumefiată şi infiltrată cu polinucleare. Pe suprafaţă pot apare necroze. este posibilă extinderea la trompe.

Endometrita cronică poate fi urmarea unei endometrite acute dar uneori nu se poate depista un debut acut. Odată cu vindecarea endometritei cronice, în special a endometritei situate la nivelul colului uterin, poate apare o cicatrice retractilă cu stenoză şi retenţia secreţiilor în cavitatea uterină (sinechie uterină). Endometrita cronică de lungă durată poate evolua spre atrofia mucoasei.

Miometrita acută este rară în afara infecţiilor puerperale. Apare prin extinderea unei endometrite grave (de exemplu în gonoree).

Perimetrita corespunde practic pelviperitonitei.

Parametrita reprezintă extinderea inflamaţiei în ţesutul conjunctiv din ligamentele largi. Se poate însoţi de tromboflebită şi limfangită care evoluează spre flegmon. După vindecare, parametrele sunt îngroşate şi aderente la organele din bazin.

Endometrita TBC apare de obicei prin extindere de la trompe, mai rar hematogene. Leziunile sunt localizate în special la nivelul fundului uterin şi mult mai rar la col. Poate evolua cu cazeificare. Pentru diagnosticul histologic se impune ca prelevarea mucoasei prin chiuretaj să se facă imediat înaintea menstruaţiei, deoarece foliculul TBC necesită circa 24 zile până să ajungă la dezvoltare şi să fie deci vizibil în preparatele histologice.

V. *ENDOMETRIOZA*

Reprezintă prezenţa unor insule de endometru (glande endometriale şi corion citogen) în afara localizării normale. Când aceste insule se găsesc în miometru vorbim de *endometrioză internă sau adenomioză*. În cazul localizării în afara uterului, de exemplu în peretele tubar, ovar, bazin, peretele intestinal, ombilic, vorbim de *endometrioză externă*. Ţesutul endometrial localizat la distanţă de endometru este supus modificărilor hormonale ciclice ca şi endometrul normal. Hemoragia menstruală din insulele de endometrioză neputându-se elimina, rezultă chiste pline cu sânge. Cel mai frecvent apar

Scanned with OKEN Scanner

astfel de chiste la nivelul ovarului (chiste cu conţinut şocolatiu). În cazul adenomiozei (endometrioza internă) apar menoragii (menstruaţii prelungite) explicabile prin diminuarea contracţiei musculaturii uterine datorită insulelor de adenomioză. În endometrioza externă apar datorită hemoragiilor noduli dureroşi care pot simula o tumoră.

Modul de apariţie al endometriozei este neclarificat. Se consideră că apare prin transportul retrograd al fragmentelor de endometru în cursul menstruaţiei, care se fixează în diverse sedii în afara uterului. După altă ipoteză focarele de endometrioză provin din celule derivate din epiteliu celomic şi care se diferenţiază în ţesut endometrial. Un argument în favoarea acestei ultime teorii este că apariţia focarelor de endometrioză provin din celule derivate din epiteliul celomic şi care se diferenţiază în ţesut endometrial. Un argument în favoarea acestei ultime teorii este apariţia focarelor de endometrioză în cicatricile operatorii din peretele abdominal.

VI. *TUMORI BENIGNE ŞI MALIGNE ALE CORPULUI UTERIN*

1. TUMORI ALE ENDOMETRULUI

Polipii endometriali reprezintă tumori benigne. Constau din formaţiuni proeminente în cavitatea uterină formate din glande endometriale şi stromă de obicei densă şi fibroasă. Pot determina menoragii şi metroragii.

În **hiperplazia glandulară** şi **glandulo-chistică** a endometrului, care apar sub stimulare foliculinică prelungită, mucoasa este îngroşată difuz sau polipos. Pe lângă glandele hiperplaziate şi dilatate chistic se găseşte şi o proliferare concomitentă a stromei, cu prezenţa de vase nou formate şi fibre colagene.

Hiperplazia glandulochistică trebuie separată de *hiperplazia adenomatoasă.* Deosebirea se face microscopic şi constă în faptul că glandele endometriale sunt mult crescute la număr, cu proliferări ale epiteliului în lumenul glandular. Datorită proliferării glandulare, acestea sunt situate unele lângă altele ("spate la spate") fără prezenţa stromei sau cu o cantitate foarte redusă de stromă interglandulară.

Când apar atipii într-o hiperplazie adenomatoasă, constând din: nuclei măriţi, hipercromi, cu forme neregulate, vorbim de *hiperplazie adenomatoasă atipică.* Această leziune trebuie tratată ca şi cum ar fi un adenocarcinom.

Carcinomul corpului uterin este întâlnit în special în postmenopauză (spre deosebire de cancerul de col uterin) în jurul vârstei de 50 - 60 de ani. Macroscopic, se constată fie forma polipos-exofitică proeminentă în lumen cu infiltrare ulterioară în miometru, fie forma infiltrativă de la început. Necroza tumorală şi distrugerile celulelor superficiale determină *apariţia hemoragiilor. Tipul microscopic este de adenocarcinom,* cu grade variate de diferenţiere, malignitatea crescând odată cu gradul de nediferenţiere. Într-un procent mic de cazuri, se observă prezenţa unui epiteliu pavimentos apărut prin metaplazie alături de glandele adenocarcinomatoase. În acest caz tumora

Scanned with OKEN Scanner

poartă denumirea de *adenoacantom* şi ar avea un prognostic mai bun decât adenocarcinomul propriu-zis. Adenoacantomul trebuie diferenţiat de carcinomul epidermoid de endometru, caracterizat prin celule neoplazice de tip epidermoid şi care prezintă un prognostic mai grav decât adenoacantomul. Diagnosticul de carcinom epidermoid de endometru trebuie stabilit numai după excluderea existenţei unui carcinom epidermoid de col uterin, propagat la endometru. Extensia tumorală are loc pe cale limfatică în ganglionii regionali şi pe cale hematogenă în special în plămân.

Prognosticul carcinomului de corp uterin depinde de prezenţa metastazelor ganglionare sau dacă, dimpotrivă, infiltrarea tumorală este limitată la miometru. În acest ultim caz, rata de 5 ani supravieţuire este în medie de 80 - 90%. Este interesant că la femeile nulipare carcinomul de corp uterin este mai frecvent. În sprijinul acţiunii favorizante a estrogenilor în apariţia cancerului de corp uterin pledează corelaţia între această tumoră şi hiperplazia adenomatoasă.

2. TUMORI ALE MIOMETRULUI

Cele mai frecvente tumori ale miometrului şi în general ale uterului sunt **mioamele** care derivă din musculatura uterului. Se întâlnesc cel mai des la nivelul corpului uterin. Apar adesea ca noduli multipli. În funcţie de poziţie deosebim: mioame submucoase, intramurale şi subseroase. Mărimea nodulilor mioamatoşi oscilează de la un bob de mazăre la mase mari (uter miomatos) care pot umple tot micul bazin.

Microscopic se observă fascicule de fibre musculare împletite între care se găsesc abundente fibre colagene *(fibromiom)*. În nodulii miomatoşi mari apar, datorită diminuării aportului sanguin, leziuni degenerative cu ramoliţie pseudochistică şi necroze. Apariţia miomului este hormono-dependentă (estrogeni) încât, de regulă, nodulii miomatoşi nu mai cresc în climacteriu, fiind supuşi modificărilor regresive, dintre care mai frecvente sunt *calcificările*.

Miosarcoamele sunt foarte rare în comparaţie cu mioamele. Pot proveni dintr-un miom preexistent sau din musculatura uterină normală. Microscopic, gradul de diferenţiere este foarte variabil. În miosarcomul bine diferenţiat, diagnosticul diferenţial cu miomul (benign) bogat celular poate fi foarte dificil.

Rareori pot apare şi alte tumori mezenchimale, de exemplu **stromatoza** care reprezintă o proliferare a stromei endometrului. Există de asemeni cazuri de **sarcome stromale** şi de **carcinosarcoame**, unde găsim o proliferare malignă atât a glandelor endometriale cât şi a stromei.

VII. *COLUL UTERIN*

ECTOPIE, EROZIUNE, INFLAMAŢIE

Delimitarea între epiteliul pavimentos exocervical şi mucoasa endocervicală care în mod normal se găseşte la nivelul orificiului cervical extern, poate

prezenta variaţii în funcţie de vârstă şi de influenţele hormonale. Datorită creşterii volumului colului uterin, în special sub influenţa hormonilor luteinici, mucoasa cervicală poate prolaba, concomitent cu hiperplazia glandelor mucoase endocervicale. Acest aspect denumit *ectopie* (sau ectopion) al mucoasei cervicale apare ca o pată roşie la nivelul orificiului cervical extern contrastând cu epiteliul pavimentos palid. Deoarece eroziunea epiteliului pavimentos exocervical consecutivă inflamaţiei are un aspect macroscopic asemănător, vorbim în caz de ectopie de o pseudoeroziune. Se constată însă frecvent la nivelul mucoasei carvicale ectopice prezenţa unei eroziuni care, spre deosebire de eroziunea epiteliului pavimentos, este denumită *eroziunea glandulară*. Prin vindecarea mucoasei cervicale ectopice şi erodate inflamator, suprafaţa mucoasei lezate se paote acoperi cu epiteliu pavimentos. Glandele cervicale pierd astfel posibilitatea de eliminare a mucusului care se acumulează în glande, rezultând chiste (chiste sau ovule Naboth).

Inflamaţia mucoasei cervicale *(cervicita)* este adesea asociată cu o ectopie, dar poate apare şi independent ca urmare a unei infecţii acute sau cronice, în special cu gonococi. Cervicitele virale sunt importante pentru diagnosticul diferenţial cu tumorile, dat fiind că apar macroscopic de aspect papilar polipos şi prezintă microscopic atipii nucleocitoplasmatice. O importanţă asemănătoare o are *leucoplazia* care este o cheratinizare metaplazică sub formă de zone izolate a epiteliului pavimentos exocervical, ce în mod normal nu se cheratinizează.

TUMORI BENIGNE ŞI MALIGNE ALE COLULUI UTERIN

Polipul cervical (tumoră benignă) provine din mucoasa endocervicală, apare izolat sau multiplu, poate avea o bază largă sau un pedicul subţire de implantare. În ultimul caz polipii sunt alungiţi, preominând la orificiul extern al colului. Suprafaţa este roşie, granulară. Frecvent se întâlnesc eroziuni ale epiteliului, inflamaţii, metaplazii epiteliale pavimentoase consecutive inflamaţiilor cronice.

Condiloma acuminata este rezultatul unei infecţii cu virusul papiloma. Foarte frecvent la femeile cu parteneri sexuali numeroşi. Macroscopic: tumori papilare de la 0,1 cm la 3 cm. Microscopic: epiteliul cervical îngroşat, cu para şi hiperkeratoză, precum şi coilocitoza în straturile superficiale şi mijlocii. Uneori, condilomul cuprinde şi glandele endocervicale, realizând condilomul inversat. La 10% din bolnave, condilomul evoluează spre carcinomul in situ.

Carcinomul de col reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă a organelor genitale feminine. Provine din zona de trecere între epiteliul pavimentos exocervical şi mucoasa endocervicală *(joncţiunea scuamo-cilindrică)*. Apare microscopic sub formă de *carcinoame epidermoide cheratinizante şi necheratinizante*. Din punct de vedere al diferenţierii celulare deosebim:

1. *CARCINOMUL SPINOCELULAR (CARCINOMUL CU CERATINIZARE)* format din celule pavimentoase, poliedrice de tip spinos, cu grade variate de cheratinizare. Formează perle cheratozice. Prezintă atipii şi mitoze.

Scanned with OKEN Scanner

2. *CARCINOMUL EPIDERMOID CU CELULE MARI FĂRĂ CHERATINIZARE,* constituit din celule neoplazice mari, cu mitoze frecvente, fără cheratinizare. Este forma cea mai frecventă.

3. *CARCINOMUL EPIDERMOID CU CELULE MICI* format din celule mici, rotunde sau alungite fără cheratinizare. Sunt adesea prezente numeroase monstruozităţi. Este forma cea mai nediferenţiată, având prognosticul cel mai grav.

O formă mai rară de cancer de col este *adenocarcinomul,* provenit din glandele endocervicale.

Frecvenţa maximă a cancerului de col se întâlneşte între 30 - 40 de ani, deci mult mai devreme decât a cancerului de endometru.

De o importanţă deosebită pentru profilaxie şi diagnostic precoce este faptul că aproape totdeauna cancerul de col este precedat de modificări celulare ale epiteliului exocervical şi de asemenea că modificările celulelor epiteliale pavimentoase şi ale celulelor endocervicale pot fi urmărite pe preparate citologice. Această metodă denumită *frotiul citovaginal* Babeş-Papanicolau este uşor de aplicat şi are un mare coeficient de siguranţă.

Modificările cervicale care pot preceda apariţia cancerului de col se caracterizează prin atipii celulare şi nucleare. Clasificarea acestor modificări premergătoare se face ţinând seama de gravitatea şi de extinderea atipiilor celulare.

Displaziile reprezintă modificări caracterizate prin proliferarea celulelor bazale, hiperplazie şi atipii celulare la nivelul epiteliului, care însă nu cuprind toate straturile. În funcţie de gravitate deosebim: *displazie uşoară (simplă), moderată şi severă.* Displazia simplă poate progresa cu timpul într-o displazie moderată sau severă cu atipii celulare accentuate. Se admite că displazia severă constituie o etapă cu un mare risc de degenerescenţă malignă. Îndepărtarea sa este deci totdeauna indicată. Cercetări mai noi au grupat displaziile sub termenul de *neoplazie intraepitelială cervicală* (CIN) cuprinzând 3 grade, care corespund respectiv etapele de displazie simplă, moderată şi severă. Gradul 3 din neoplazia intraepitelială cervicală (CIM) corespunde atât displaziei severe cât şi carcinomului in situ. Concepţia despre neoplazia intraepitelială cervicală indică faptul că displaziile şi carcinomul de col reprezintă *un singur proces patologic,* format din etape succesive.

Patogenie: în prezent se admite ipoteza teoriei unicelulare, privind stările premaligne şi displaziile de col, până la carcinomul in situ. Studiile privind izoenzimele glucozo-6-fosfat dehidrogenazei sugerează că în 95% din cazuri displaziile şi cancerul au originea într-o singură celulă.

Epidemiologie: de constată corelaţii pozitive între cancerul de col şi următorii factori: a) debut precoce al vieţii sexuale; b) parteneri sexuali multipli; c) nivel scăzut socio-economic; d) multiparitatea (probabil prin traumatismele la naştere); e) igiena deficitară (smegma poate reprezenta un factor cancerigen, incidenţa cancerului de col uterin fiind mai scăzută la populaţiile care practică circumcizia.

Femeile cu infecţie virală cu virusul herpetic simplu au o mai mare frecvenţă a cancerului cervical. Experienţe in vitro au demonstrat potenţialul

Scanned with OKEN Scanner

oncogenic al virusului herpetic. Studii de hibridizare in vitro au demonstrat că o parte a genomului virusului herpetic este încorporat în fondul genetic al celulelor cancerului cervical. Au mai fost incriminate în apariţia cancerului cervical şi virusurile papilomului uman (HPV) 16, 18, 31, 33 şi 35.

Carcinomul in situ (intraepitelial) reprezintă modificări neoplazice ale tuturor straturilor epiteliului cervical asociate cu prezenţa atipiilor în epiteliul glandelor endocervicale. Aspectul decisiv este faptul că *membrana bazală rămâne intactă,* adică nestrăbătută de celulele neoplazice. Acest aspect deosebeşte carcinomul in situ de carcinomul microinvaziv sau invaziv. Cercetările au stabilit că în general trecerea de la carcinomul in situ la carcinomul invaziv necesită în medie un interval de 8 - 10 ani. Există însă cazuri când carcinomul invaziv apare mai devreme. Din această cauză se impune controlul periodic prin frotiuri citovaginale Babeş-Papanicolau pentru depistarea precoce a displaziilor şi a cancerului de col.

În funcţie de gravitatea leziunilor celulare frotiurile citovaginale se împart în 5 clase: clasa I, frotiu normal; clasa II, frotiu inflamator; clasa III, frotiu suspect; clasa IV, frotiu cu prezenţa de celule neoplazice; clasa V, frotiu cu frecvente celule neoplazice. Mai recent s-a propus înlocuirea clasificării Babeş-Papanicolau cu "Sistemul Bethesda" în care sunt incluse: modificările celulare benigne produse de infecţii, modificările reactive, anomaliile celulelor pavimentoase şi glandulare precum şi evaluarea hormonală (în baza coloraţiei Papanicolau).

Carcinomul microinvaziv se caracterizează prin prezenţa uneia sau mai multor plaje neoplazice care au străbătut membrana bazală şi se extind în stromă până *la distanţa de 1 mm* de la punctul de plecare, nu invadează vasele şi nu confluează.

Carcinomul infiltrant apare la examenul macroscopic fie polipos, fie ulcerativ. Prognosticul şi rezultatele terapeutice în cancerul de col depind de gradul de extindere în momentul depistării. Din acest punct de vedere carcinomul de col se clasifică în următoarele stadii evolutive: stadiul 0, carcinom in situ; stadiul I a, carcinomul microinvaziv; stadiul I b, carcinom invaziv limitat la col; stadiul II, carcinom invaziv extins la cele 2/3 superioare ale vaginului; stadiul III, carcinom extins la peretele bazinului şi la 1/3 inferioară a vaginului; stadiul IV, carcinom extins la vezică şi rect.

Adenocarcinomul de col uterin este mai rar: se găseşte mai frecvent la bolnave în vârstă. Prognosticul este sever.

D. VAGINUL

Inflamaţia vaginului *(colpita)* este produsă de coci, trichomonas sau micoze (candida). Pot apare colpite şi la fetiţele la care nu s-a produs deplisarea epiteliului vaginal sau la femeile în postclimacteriu, favorizate de atrofia mucoasei (colpita senilă). *Chistele* vaginale, situate în special pe pereţii laterali sau pe peretele anterior apar din resturi ale canalelor Müller sau Wolff.

Tumorile vaginului sunt rare. Se pot găsi: fibroame, mioame, carcinoame. La copilul mic se întâlneşte *rabdomiosarcomul embrionar (sarcomul batrioid)*

Scanned with OKEN Scanner

caracterizat prin ţesut conjunctiv imatur şi rare celule musculare striate. Macroscopic au aspect polipos, în ciorchine. Evoluţia este foarte malignă.

E. VULVA

Inflamaţiile vulvei sunt adesea asociate cu inflamaţia altor teritorii ale organelor genitale (de ex. colpita). Sub acţiunea procesului inflamator se dezvoltă proliferări epiteliale de aspect papilomatos *(condilome acuminate).* În sifilis se găseşte afectul primar şi papule situate pe partea internă a labiilor sau la comisuri. Gonoreea este o cauză frecventă a vulvitei. Adesea se găseşte o stază a secreţiei cu formare de chiste în glandele Bartholin. Aceste chiste se pot inflama secundar (bartholinită).

Craurosis vulvae reprezintă o atrofie marcată cu fibroză, inflamaţia cronică şi cicatrici apărute la vârsta înaintată. Craurosis vulvae este o afecţiune cu un risc crescut de malignizare.

Tumorile benigne ale vulvei sunt reprezentate de condiloamele acuminate, adenoamele glandelor sudoripare (hidrodenoame), mioame şi fibroame.

Tumorile maligne sunt în majoritate carcinoame epidermoide, importante sunt leziunile preneoplazice, cu atipii epiteliale dar fără creştere infiltrativă, de ex. *boala Bowen* care apare în epiteliul cheratinizat şi *eritroplazia,* situată în epiteliul necheratinizat. Rareori se găseşte *boala Paget* care este un carcinom diseminat intraepitelial, pornit de la glandele anexe ale pielii. Rareori se observă melanomul malign.

F. PATOLOGIA SARCINII

I. TOXICOZA DE SARCINĂ, ECLAMPSIA

Circa 50% din gravide prezintă vărsături; la 0,3% din totalitatea gravidelor, vărsăturile au caracter incoercibil *(hiperemisis gravidarum).* Cauza acestor vărsături incoercibile este pătrunderea de material fetal în sângele matern sau modificări ale secreţiilor hormonale.

Toxicoza de sarcină se caracterizează prin hipertensiune, edeme şi proteinurie. În caz că se adaugă convulsii şi comă vorbim de **eclampsie**. Aceasta apare înaintea naşterii (circa 50%), în timpul travaliului (circa 25%) sau imediat după naştere (circa 25%). Morfopatologic găsim tromboze şi necroze hemoragice întinse hepatice, tromboze şi necroze renale. Glomerulii renali sunt tumefiaţi, cu ansele îngustate şi vacuolizare endotelială. Spasmele vaselor cerebrale şi edemul cerebral sunt implicate în apariţia convulsiilor.

II. AVORTUL, MOARTEA FĂTULUI ÎN UTER

Eliminarea precoce a produsului de concepţie în primele 28 de săptămâni de sarcină este denumită avort; naşterea între a 7-a şi a 9-a lună este denumită naştere prematură. În cazul în care avortul are loc în primele 12

Scanned with OKEN Scanner

săptămâni de sarcină (avortul precoce), ovulul fecundat se elimină ca hemoragie. Persistă în uter resturile placentare *(ca vilozităţi)* şi mucoasa uterină transformată decidual. În cazul când embrionul moare precoce, are loc resorbţia acestuia. Placenta şi membranele se elimină prin hemoragie. Dacă moartea fătului are loc târziu în cursul sarcinii, avortul se desfăşoară ca o naştere obişnuită. În funcţie de timpul scurs între moartea fătului şi avort, autoliza determină maceraţia fătului, la început numai a pielii şi apoi a întregului făt.

Cauzele avortului şi ale morţii fătului în uter sunt multiple: tulburări de dezvoltare ale embrionului, aport insuficient de oxigen datorită unei insuficienţe circulatorii a fătului sau a mamei, factori genetici, tulburări de nidaţie (uter hipoplazic, malformaţii uterine, uter miomatos), infecţii. Infecţiile pot pătrunde în ţesuturile embrionului sau fătului prin traumatisme ale pungii amniotice sau transplacentar. Germenii determină la nivelul placentei şi amniosului o corioammiotită sau pot fi aspiraţi de către făt odată cu lichidul amniotic. Rezultă astfel inflamaţii ale bronhiilor, plămânului şi tubului digestiv. Infecţia cu spirocheta sifilitică lezează fătul trecând prin placentă după a 5-a lună de sarcină.

III. SARCINA EXTRAUTERINĂ

Fecundarea are loc în mod normal în porţiunea ampulară a trompei. După o migrare de 3 - 4 zile are loc nidarea în mucoasa uterină transformată decidual. În cazul când migrarea ovulului fecundat nu are loc, acesta se fixează în afara uterului (sarcina extrauterină). Cel mai frecvent sediu al sarcinii extrauterine este în porţiunea ampulară a trompei (sarcină tubară). Mai rar se fixează oul în ovar (sarcină ovariană) sau între trompă şi ovar, de unde este expulzat în abdomen (sarcină abdominală primară).

Cele mai frecvente cauze ale sarcinii extrauterine sunt inflamaţiile trompei (salpingitele) cu dispariţia epiteliului ciliat, perturbări ale contracţiei musculaturii uterine prin cicatrici şi obstacolele mecanice ca stenoza lumenului tubar sau aderenţa pliruilor mucoasei tubare. Endometrioza tubară sau salpingita istmică pot fi de asemeni cauză de sarcină tubară. Odată cu nidarea oului în mucoasa tubară, trofoblastul începe să crească în peretele tubar, care însă nu poate asigura nutriţia ovulului fecundat, încât embrionul moare de obicei înainte de a atinge 3 luni de viaţă. În uter, mucoasa este transformată decidual dar nu prezintă vilozităţi coriale. Trofoblastul se insinuează în peretele tubar, dând hemoragii sau rupe peretele trompei (sarcină tubară ruptă). Apare o hemoragie masivă peritoneală care poate fi mortală. Un semn clinic important este acumularea sângelui în fundul de sac al lui Douglas cu constituirea unui hematocel retrouterin. Rareori embrionul poate fi expulzat în abdomen, unde moare, pierde treptat apa şi se calcifică *(Litopedion)*.

IV. PLACENTA

În lipsa dezvoltării complete a deciduei, placenta este foarte strâns lipită la peretele uterin **(placenta accreta)**; vilozităţile placentare pot pătrunde profund în peretele uterin **(placenta increta)**. În acest caz, după naştere pot rămâne resturi placentare în uter. În **placenta praevia**, orificiul intern al

Scanned with OKEN Scanner

uterului este parţial sau total astupat de placentă. Această localizare reprezintă un mare pericol de hemoragii şi poate fi o piedică majoră a expulziei fătului la naştere.

Infarctele placentare sunt zone rotunde sau triunghiulare roşcat-gălbui sau gălbui-albicioase constând din fibrină în spaţiul dintre vilozităţi. Se găsesc de obicei în toate placentele şi nu au o importanţă practică. Numai când sunt foarte mari pot perturba nutriţia fătului.

Cea mai frecventă inflamaţie a placentei este *corioamniotita* nespecifică purulentă. TBC placentară este rară, se poate găsi numai într-o tuberculoză miliară a gravidei. În sifilisul placentar se găsesc infiltrate limfoplasmocitare şi fibroză în stroma vilozităţilor. În toxoplasmoză se pot găsi pseudochiste placentare conţinând toxoplasma.

În **dezlipirea prematură a placentei** apare un hematom între placentă şi uter (hematom retroplacentar). Acesta reprezintă un pericol atât pentru făt cât şi pentru mamă, deoarece datorită trecerii trombokinazei în sângele matern apar tromboze multiple. Acestea se pot asocia cu o fibrinoliză marcată, consum mare de factori de coagulare şi apariţia *sindromului de coagulare diseminată intravasculară* cu hemoragii masive.

Boala trofoblastică gestaţională cuprinde următoarele aspecte patologice gestaţionale: mola hidatiformă, mola invazivă şi coriocarcinomul.

Mola hidatiformă se caracterizează prin tumefierea hidropică, chistică a vilozităţilor coriale, însoţită de modificări hiperplazice şi anaplazice ale epiteliului corial. Macroscopic se observă vezicule clar, transparente, cu pereţii subţiri, având mărimea de la o gămălie de ac până la un ou de porumbel (aspect de ciorchine de strugure). Mola hidatiformă poate împiedica dezvoltarea fătului sau determina apariţia hemoragiilor. De obicei, mola este eliminată înainte de a 5-a lună de sarcină sub formă de resturi hemoragice, deoarece între veziculele molare se formează cheaguri de sânge.

Stroma veziculelor molare este tumefiată, de aspect clarificat. Totodată se constată o proliferare vie a epiteliului vilozităţilor, atât a celulelor Langhans cât şi a sinciţiului. Deoarece aceste celule posedă în mod normal proprietatea de a liza ţesuturile, pot pătrunde adânc în peretele uterin *(mola invazivă* - Chorioadenoma destruens). Liza tisulară şi infiltrarea în miometru pot fi aşa de marcate încât uneori este greu de deosebit între o molă invazivă şi un cariocarcinom.

Tumora propriu-zisă a placentei este **coriocarcinomul** care reprezintă o proliferare marcată a epiteliului corionic; ambele straturi epiteliale pot fi prezentate în coriocarcinom. Spre deosebire de mola invazivă, în coriocarcinom *nu* se găsesc vilozităţi coriale. Celulele tumorale ale coriocarcinomului pătrund în vase (ca şi celulele normale ale placentei) şi duc la distrugeri tisulare hemoragice întinse. De asemenea aceste celule tumorale sunt capabile de a produce hormoni (gonadotrofina corionică) care se elimină în cantităţi mari prin urină. Evidenţierea gonadotrofinei corionice în urină reprezintă un test biologic care confirmă prezenţa coriocarcinomului. Un rol important în prognosticul coriocarcinomului îl are rezistenţa imunologică a mamei. Această capacitate de rezistenţă este cu atât mai ridicată cu cât este mai mare

Scanned with OKEN Scanner

diferenţa între antigenele tisulare ale mamei şi ale celulelor coriocarcinomului. Coriocarcinomul este o tumoră malignă care dă metastaze hematogene în special în plămân şi creier. Odată cu aplicarea terapiei cu citostatice, prognosticul coriocarcinomului s-a îmbunătăţit simţitor.

Endometrita sinciţială (sau sinciţiomul) se caracterizează prin prezenţa celulelor sinciţiale în straturile profunde ale miometrului. Poate reprezenta numai o exagerare a tendinţei normale pe care o au celulele sinciţiale de a pătrunde în miometru. Mai recent s-a propus termenul de *tumoră trofoblastică cu sediul placentar* pentru a desemna aspectele penetrante profund în miometru ale celulelor sinciţiale.

V. **TRAUMATISME ALE ORGANELOR GENITALE LA NAŞTERE**

Ruptura uterului gravid poate apare în diverse leziuni ale miometrului: tumori, inflamaţii, placenta increta, cicatrici post-operatorii. Rupturile uterine în cursul naşterii se găsesc mai frecvent în segmentul inferior al uterului şi au un traiect oblic de sus în jos.

VI. **MODIFICĂRI UTERINE POST PARTUM ŞI POST ABORTUM**

Uterul puerperal poate fi o poartă de intrare pentru germeni. Inflamaţia poate fi limitată la endometru (endometrita post partum) sau poate cuprinde şi miometrul de unde se extinde la parametre. Trecerea microbilor în sânge determină apariţia septicemiei puerperale. Aceste modificări sunt mult mai frecvente şi mai grave în cazul avortului criminal.

Inflamaţiile post abortum pot apare şi cu un număr redus de microbi atunci când rămân resturi placentare sau deciduă în cavitatea uterină.

PERTURBĂRI ASOCIATE CU CONTRACEPTIVELE ORALE ŞI STERILETUL

1. Contraceptivele orale determină la nivelul *endocolului* o hiperplazie microglandulară asemănătoare cu cea observată în sarcină. În endometru, pot apare atipii şi aspecte hiperplazice.

2. Steriletul determină la nivelul endometrului metaplazie pavimentoasă şi inflamaţie cronică la circa 20% din femeile care poartă sterilet. De asemenea este crescută frecvenţa infecţiilor tubo-ovariene şi a sarcinii ectopice.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XV

GLANDA MAMARĂ

I. INFLAMAŢII

Inflamaţia mamelonului *(telita)* se observă în cursul lactaţiei, în diabetul zaharat etc. Totdeauna în inflamaţia mamelonului trebuie să facem diagnosticul diferenţial cu o tumoră mamelonară.

Inflamaţia acută a mamelei *(mastita)* apare în special în timpul perioadei de alăptare (mastita puerperală). Este produsă de bacterii, în special stafilococi şi streptococi, mai rar prin invazie de la o carie osoasă (costală) sau un erizipel cutanat. În mastita puerperală microbii pătrund prin mici traumatisme epiteliale sau prin canalele galactofore dând o inflamaţia acută, purulentă, dureroasă. Pot apare abcese intra, dar şi retromamar. Ganglionii limfatici din zonele corespunzătoare de drenaj limfatic sunt tumefiaţi şi dureroşi.

Mai rar se găseşte *mastita cronică granulomatoasă,* uneori cu infiltrat plasmocitar abundent. Această mastită apare în jurul vârstei de 40 de ani. Bolnavele au în antecedente tulburări ale secreţiei lactate. Cauza este o secreţie mamară îngroşată, densă, care determină reacţia inflamatorie.

Microscopic, mastita cronică granulomatoasă se caracterizează printr-un infiltrat granulomatos, cu celule spumoase, plasmocite numeroase, aspecte pseudotuberculoase cu celule gigante multinucleate, necroză şi, în stadiile tardive, cu cicatrici întinse. Aceste aspecte pseudotuberculoase nu trebuie confundate cu tuberculoza, care, la mamelă, se găseşte foarte rar.

Nu rareori se găsesc *necroze grase* ale mamelei care pot simula o tumoră. Între cauze se incriminează un traumatism al mamelei. În jurul necrozei apare o inflamaţie cronică cu granulocite, plasmocite, limfocite şi celule spumoase (lipofage). Necroza se poate calcifica.

II. DISPLAZIA, MASTOPATIA

Mamela este permanent supusă influenţelor hormonale, care în cursul ciclului menstrual determină modificări progresive şi regresive ale ţesutului mamar. Deoarece ţesuturile mamare reacţionează diferit la efectele hormonale, chiar mici variaţii ale hormonilor pot duce la modificări structurale accentuate. Acestea pot fi regresive sau, dimpotrivă, hiperplazice. Dat fiind că există diferenţe zonale în recepţia hormonilor de către ţesutul mamar, modifi-

Scanned with OKEN Scanner

cările regresive sau pogresive (hiperplazice) au caracter multifocal. Aceste modificări structurale determinate hormonal sunt denumite **displazie** sau **mastopatie** şi constituie cea mai frecventă leziune mamară. În funcţie de componenta displazică sau hiperplazică, modificările tisulare sunt caracterizate prin termeni explicativi de însoţire. Astfel, componenta epitelială poate diminua în timp ce se dezvoltă ţesutul conjunctiv hialinizat *(Mastopatia fibroasă, Mastopatia fibrolipomatoasă).* Adesea sunt proliferate canalele care apar dilatate chistic *(Mastopatia fibrochistică).* În cazul când canalele galactofore sunt hiperplaziate adenomatos, vorbim de o *mastopatie fibroadenomatoasă.* În special în dilataţiile chistice ale canalelor galactofore se poate găsi în lumenul chistelor un conţinut sanguinolent sau o serozitate proteică. În jurul chistelor poate apare un infiltrat inflamator. Este adesea prezentă o metaplazie epitelială a celulelor care tapetează chistele, denumită *metaplazie apocrină (sau hidrosadenoidă)* deoarece epiteliul acestor chiste este asemănător cu cel din glandele sudoripare (care sunt glande apocrine). În cazul metaplaziei apocrine, epiteliul are o citoplasmă rozată, fin granulară şi nuclei mici, rotunzi, intens coloraţi.

Relaţia cu cancerul mamar este controversată. Bolnavele cu *hiperplazie simplă* (nu mai mult de patru straturi de celule care delimitează chistele) nu prezintă risc de malignizare. Bolnavele cu hiperplazie floridă (mai mult de patru straturi) dar fără caractere atipice pot avea un risc crescut (până la de două ori) faţă de restul populaţiei. *Hiperplazia atipică* se referă la leziunile cu număr crescut de celule şi modificări atipie sugestive pentru carcinomul in situ. Bolnavele cu aceste modificări la nivelul mamelei prezintă un risc de cinci ori mai mare în comparaţie cu populaţia martor. Riscul este încă mai mare dacă bolnavele au în antecedentele heredo-colaterale persoane care au suferit de cancer mamar.

Adenoza constă din proliferări nodulare, delimitate, ale canalelor galactofore. Datorită producerii de fibre şi de substanţă fundamentală hialină de către celulele mioepiteliale ale sistemului canalicular, apar benzi de fibroză în jurul canalelor proliferate *(adenoză sclerozantă).* Adesea, pe terenul unei hiperplazii, apar, în cadrul mastopatiei, tumori benigne ca adenofibromul sau fibroadenomul. O mare importanţă în prognostic o are aspectul epiteliului, deoarece în circa 30% din cazuri de mastopatie se găsesc proliferări epiteliale intracanaliculare, de aspect pseudopapilar. Aceste proliferări pseudopapilare apar unicentric dar, mai des, multicentric. Aproximativ 30% din proliferările epiteliale prezintă atipii privind structura celulelor şi asamblarea celulară. În funcţie de gravitatea atipiilor se descriu etape succesive ale epiteliului canalicular până la aşa-zisul *carcinom neinfiltrant.* Se consideră, din punct de vedere statistic, că mastopatia în care găsim proliferări epiteliale şi atipii prezintă un risc crescut de malignizare.

Ginecomastia reprezintă creşterea de volum a mamelei la bărbaţi. Apare de obicei unilateral şi se caracterizează prin proliferarea ţesutului conjunctiv şi a canalelor glandulare care pot fi dilatate chistic. Rezultă un tablou asemănător cu cel al mastopatiei fibrochistice de la femeie. Apariţia ginecomastiei se explică printr-o uşoară predominanţă a hormonilor senzuali feminini (estrogeni). Se

Scanned with OKEN Scanner

găseşte mai frecvent la tineri dar şi la oamenii în vârstă, la bolnavii cu ciroză şi după terapia cu estrogeni (de exemplu în carcinomul de prostată) sau la tumorile care secretă hormoni, de exemplu coriocarcinomul testicului.

III. TUMORILE

Între hiperplaziile nodulare şi tumorile benigne, fibroepiteliale, bine delimitate ale mamelei există etape de trecere continuă. În funcţie de predominanţa unui anumit ţesut mamar, deosebim *fibroadenoame* sau *adenofibroame*. Aceste tumori pornesc din canalele glandulare. În cazul când proliferarea glandulară se dezvoltă în jurul unui canal şi ţesutul conjunctiv înconjoară glandele, vorbim de un *fibroadenom pericanalicular*. Adesea se observă în jurul unor canale glandulare dilatate chistic o proliferare nodulară a ţesutului conjunctiv înconjurător care împinge peretele canalelor dându-le acestora aspecte ramificate "în coarne de cerb" *(fibroadenom intracanalicular)*. Fibroadenoamele sunt cele mai des întâlnite tumori benigne mamare, având maximul de frecvenţă în jurul vârstei de 30 de ani.

Rareori, fibroadenomul poate atinge dimensiuni mari, până la 10 - 15 cm *(fibroadenomul gigant)*. Unele fibroadenoame gigante devin chistice şi prezintă o creştere expansivă, care deformează mamela *(Cystosarcoma phyllodes)*. Microscopic tumorile phyllodes prezintă o stromă bogată în celule, unele atipice, ceea ce confirmă transformarea malignă (de unde derivă şi numele de cystosarcoma phyllodes). Deşi prezintă aspecte maligne, tumorile phyllodes rămân mult timp localizate, dând rareori metastaze.

În lumenul canalelor galactofore pot apare tumori fibroepiteliale de aspect papilar cu prelungiri digitiforme, fine, denumite *papiloame intraductale*. Când prelungirile papilomului se rup, apar hemoragii în lumenul canalelor ("mamela sângerândă"). Circa 90% din papiloamele intraductale sunt benigne; 10% se pot maligniza.

CARCINOMUL MAMAR

Etiologie: deşi etiologia cancerului mamar este necunoscută, studiile epidemiologice indică unii *factori de risc:* a. vârsta peste 40 de ani; b. prezenţa cancerului mamar în antecedente; c. nuliparitatea sau vârsta tardivă a primei sarcini; d. boala fibrochistică cu hiperplazie atipică; e. mediu hormonal modificat.

Clinic: carcinomul este mai frecvent în mamela stângă, cel mai des în quadrantul supero-extern.

Anatomo-patologic: peste 80% din cazuri au punctul de plecare în epiteliul ductal, fiind deci adenocarcinoame.

TIPURI HISTOLOGICE

1. Carcinomul ductal

a. **Carcinomul intraductal (in situ)** reprezintă 5 - 10% din toate cancerele mamare. Tumora este limitată la sistemul ductal, membrana bazală este

Scanned with OKEN Scanner

intactă. Macroscopic, ductele au pereţii îngroşaţi, iar lumenul este uneori plin cu material necrotic. Microscopic: epiteliul care delimitează tubii prezintă pleomorfism celular marcat, cu nuclei hipercromi şi mitoze. În lumen se constată material necrotic. Circa 20 - 25% din tumorile in situ perforează peretele ductal, devenind invazive.

b. **Carcinomul infiltrant** reprezintă majoritatea carcinoamelor mamare. Tumora provine din epiteliul ductal (adenocarcinom). Tumora produce o reacţie severă desmoplastică în care sunt răspândite celulele tumorale. Este denumită şi *schir* datorită durităţii, consecutive abundenţei de ţesut scleros. Microscopic: celulele tumorale sunt pleomorfe, cu nucleoli proeminenţi. Frecvent apar structuri glandulare separate printr-o stromă conjunctivă densă.

c. **Carcinomul medular:** reprezintă circa 5% din toate cancerele mamare. Macroscopic, leziunea este moale, bine circumscrisă cu suprafaţa de secţiune omogenă, cenuşie, umedă, cu zone hemoragice. Microscopic: celule mari, polimorfe, cu infiltrat limfocitar marcat. Prognosticul este mai bun decât al carcinomului ductal infiltrat.

d. **Carcinomul mucinos:** tumora bine circumscrisă, moale, lucioasă, gelatiniformă. Microscopic: celule tumorale izolate sau aglomerate situate într-o masă de mucus. Prognosticul este mai bun decât al carcinomului ductal, deoarece are o tendinţă mai mică de metastazare.

c. **Carcinomul papilar** este o formă foarte rară de cancer mamar, dificil de diferenţiat de papilomul benign. Clinic: friabilă, polipoidă. Microscopic: grade variate de pleomorfism, mitoze, necroză. Clinic: comportament benign, afară dacă nu se asociază cu un carcinom intraductal.

2. **Carcinomul lobular**

a. **Carcinomul lobular in situ**: formă rară, apare la femei tinere. Clinic: bilateral în peste 20% din cazuri, frecvent multifocală. Nu formează o masă tumorală palpabilă, adesea este descoperită întâmplător cu ocazia unei biopsii mamare efectuată într-un alt scop. Microscopic: leziunea este limitată la un lobul, care apare destins şi plin cu celule uniforme cu citoplasma abundentă. Membrana bazală a acinului este intactă.

b. **Carcinomul lobular infiltrant**: Macroscopic este asemănător altor forme de cancer. Microscopic: celule neoplazice mici, cu dispoziţie cordonală, unicelulară, "în şir indian". În circa 305 din cazuri coexistă şi o componentă lobulară in situ. Prognostic grav, asemănător cu al carcinomului ductal infiltrant.

FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN CANCERUL MAMAR

În general, supravieţuirea peste 5 ani a bolnavelor cu cancer mamar este de 53%. Următorii factori pot influenţa prognosticul:

a. Diagnosticul precoce se corelează cu un prognostic mai bun.

b. Prezenţa metastazelor în mai mult de 4 ganglioni axilari indică un prognostic mai grav.

c. Cancerul mamar are un prognostic mai grav la femeile tinere.

d. Prezenţa infiltratului limfoplasmocitar abundent peritumoral este un semn favorabil, indicând o rezistenţă mărită din partea gazdei. Un semn favorabil este şi o reacţie histiocitară abundentă în ganglionii axilari.

Scanned with OKEN Scanner

Metastaze: în ganglionii axilari precum şi în pulmon, ficat, oase, creier, precum şi în alte numeroase organe.

RECEPTORII ŞI CANCERUL MAMAR

Receptorii pentru estrogeni Circa 50% din carcinoamele mamare conţin proteine receptor pentru estrogeni care se leagă specific cu estradiolul.

a. Puţine bolnave cu cancer mamar cărora le lipsesc receptorii pentru estrogeni răspund la terapia endocrină, în timp ce peste 50% din bolnavele cu tumori prezentând receptori pentru estrogeni obţin remisiuni în urma acestui tratament. Rezultă că investigarea receptorilor pentru estrogeni furnizează date importante pentru terapie şi prognostic.

b. Tumorile la femeile în premenopauză au o incidenţă mai scăzută a receptorilor pentru estrogeni decât tumorile apărute în postmenopauză. Acest aspect a fost atribuit prezenţei unui nivel crescut de estrogeni la femeile tinere, care ocupă sediile receptorilor.

c. În prezent nu există aspecte histopatologice cu valoare predictivă privind statusul receptorilor estrogenici din cancerul mamar. Se consideră că tumorile bine diferenţiate au o mai mare proporţie de receptori pentru estrogeni decât tumorile slab diferenţiate. Aceste proteine se pot evidenţia prin procedee de radio-imunodozări.

Receptori pentru progesteron sunt folosiţi ca un marcher pentru sistemul intact al receptorilor pentru estrogeni. Determinarea receptorilor pentru progesteron singură sau în combinaţie cu dozarea receptorilor pentru estrogeni aduce date importante pentru dependenţa hormonală a cancerului mamar.

Clasificarea stadiilor clinice ale cancerului mamar are o mare importanţă pentru evaluarea prognosticului şi stabilirea tratamentului. În clasificarea TNM (T = tumoră, N = leziuni ganglionare, M = metastaze la distanţă), carcinoamele mamare se împart în 4 stadii. Criteriile de clasificare pentru tumoră (T) sunt: mărimea tumorii primare, interesarea pielii, a mamelonului, a muşchiului pectoral, toracelui sau extinderea dincolo de mamelă.

O formă specială a cancerului mamar este *boala Paget.* Acesta reprezintă un carcinom ductal având originea în canalele principale excretorii ale mamelei de unde se extinde la pielea mamelonului şi a areolei mamare. Datorită invaziei în piele apar *modificări eczematoide,* fisuri şi ulceraţii ale mamelonului şi areolei. Boala Paget se întâlneşte la o vârstă ceva mai înaintată decât celelalte forme de cancer mamar. Datorită extensiei în piele, boala Paget are un prognostic grav, circa 30 - 40% din bolnave având metastaze în momentul diagnosticării.

Microscopic, trăsătura caracteristică este invazia epidermului cu celule maligne, denumite *celule Paget.* Acestea sunt celule mari, anaplazice, hipercrome, cu un halou periferic clar, unde se găsesc mucopolizaharide.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XVI

GLANDELE ENDOCRINE

A. CORELAŢII HIPOTALAMO-HIPOFIZARE

Progresele din neuroendocrinologie au accentuat rolul "cheie" al hipotalamusului în reglarea funcţiilor neuro-endocrine. Contribuţii foarte valoroase în domeniul corelaţiilor hipotalamo-hipofizare au fost aduse de Gr.T.Popa, care a descris sistemul vascular port hipofizar şi de I.T.Niculescu, care a evidenţiat corelaţiile nervoase hipotalamo-hipofizare.

Hipotalamusul elaborează substanţe hormonale de natură peptidică care eliberează sau inhibă secreţia hormonilor hipofizari. Dintre aceştia unii au fost izolaţi din punct de vedere chimic, de exemplu hormonul eliberator de hormon tireotrop, hormonul eliberator de hormon luteinizant şi somatostatina, care inhibă eliberarea hormonului somatotrop. Tot în hipotalamus au fost puse în evidenţă substanţe peptidice cu proprietăţi narcotizante şi de modulare a comportamentului denumite endorfine.

Leziunile hipotalamice pot fi însoţite de perturbări endocrine cu caracter hiper sau hipofuncţional, denumite *endocrinopatii hipotalamice*. Acestea se pot traduce prin: pubertate precoce, hipertiroidism, gigantism sau acromegalie, boală Cushing, hipersecreţie de prolactină, anorexie sau hiperfagie, obezitate, stări emoţionale anormale, perturbări ale conştienţei etc.

B. HIPOFIZA

I. *ADENOHIPOFIZA*

Medicina românească are o contribuţie esenţială în fiziologia şi patologia adenohipofizei: Gh. Marinescu (1891) descrie leziunile anatomopatologice din acromegalie; N. Paulescu (L'Hypophyse du cerveau, 1908) realizează primele hipofizectomii experimentale la câine; şcoala românească de endocrinologie şi de neurochirurgie are de asemenea un aport important la patologia clinică şi în tratamentul tumorilor hipofizare.

1. TULBURĂRI CIRCULATORII, INFLAMAŢII

Hemoragiile şi traumatismele sistemului hipotalamo-adenohipofizar apar în cursul diferitelor traumatisme craniocerebrale (obstetricale, accidente etc.). Consecinţele sunt diminuarea funcţiilor hipofizare. O scădere globală a

Scanned with OKEN Scanner

funcţiei adenohipofizare apare în necroza post partum *(Sindromul Sheehan)*. Zona de necroză este treptat înlocuită de ţesut cicatriceal. O scădere globală a activităţii adenohipofizare se instalează numai dacă circa 90% din teritoriul adenohipofizar este distrus. Inflamaţiile din regiunea hipofizară, de exemplu tuberculoza, boala Boeck, histiocitoza X, boala Hand-Schüller-Christian determină mai rar leziuni ale adenohipofizei; mai frecvent apare, după aceste procese inflamatorii, o diminuare a activităţii hipofizei posterioare.

2. TUMORILE

ADENOAMELE

Adenoamele sunt cele mai frecvente tumori hipofizare. Vechea clasificare, simplă dar inadecvată, în adenoame acidofile, bazofile şi cromofobe a fost înlocuită cu una funcţională, redactată în tabelul de mai jos.

Clasificarea tumorilor adenohipofizei

Hormon	Tip Celular		Sindrom
	Hematoxilină-Eozină	Clasificare funcţională	
STH	Acidofil sau cromofob	Somatotrop	Acromegalie
PRL		Lactotrop	Amenoree-galactoree
FSH-LH	Bazofil sau cromofob	Gonadotrop	
TSH		Tireotrop	Hipertiroidism
ACTH-MSH		Corticomelanotrop	Sindrom Cushing, Sindrom Nelson
Nici unul	Cromofob	Absenţa funcţiilor secretorii	Compresie locală, perturbări de vedere, hipopituitarism

O altă clasificare este redată în tabelul de mai jos.

Clasificarea adenoamelor hipofizare
(după *Kovacs* şi *Horvath*)

Adenoame somatotrope
- cu celule dense granulate
- cu celule rar granulate

Adenoame prolactinice
- cu celule dens granulate
- cu celule rar granulate

Scanned with OKEN Scanner

Adenoame mixte somatotrope şi prolactinice
Adenoame cu celule stem acidofile
Adenoame mamosomatotrope
Adenoame corticotrope asociate cu boala Cushing
Adenoame corticotrope asociate cu sindromul Nelson
Adenoame corticotrope silenţioase
Adenoame gonadotrope
Adenoame tireotrope
Adenoame cu celule nule
Oncocitoame
Adenoame neclasificabile

În lumina datelor noi de microscopie electronică şi imunohistochimie s-a observat că numeroase adenoame considerate "cromofobe" sunt în realitate funcţionale, explicând prezenţa paradoxală a adenoamelor cromofobe la bolnavii cu sindroame evidente de hiperpituitarism ca: acromegalie, boală Cushing sau hipertiroidism.

Deşi cauza adenoamelor este de obicei necunoscută, insuficienţa unui organ ţintă este factorul etiologic la unii bolnavi. S-a sugerat ca mecanism stimularea constantă a celulelor hipofizare prin hormonii hipotalamici eliberatori, în absenţa inhibiţiei feed-backului. Astfel, hipotiroidismul, hipogonadismul sau hiposuprarenalismul primar au fost sugerate ca mecanism patogenic al formării adenoamelor.

Adenoamele îşi au originea în adenohipofiză de unde se dezvoltă în fosa hipofizară. Dimensiunile variază de la câţiva mm (microadenoame) la formaţiuni masive netede sau nodulare. Microadenoamele au o consistenţă moale, semisolidă sau gelatiniformă şi o culoare cenuşie, albicioasă sau roşie. Adenoamele, mici sau mari, pot fi chistice conţinând un lichid clar sau tulbure.

La microscopul optic se observă trei aspecte: difuz, sinusoidal şi papilar. Forma difuză este constituită din celule poligonale dispuse în straturi cu stromă foarte redusă. Forma sinusoidală este mai mult sau mai puţin asemănătoare adenohipofizei normale. Celulele au un aspect cilindric sau fuziform, iar stroma prezintă septuri fibrovasculare cu vase sinusoidale, către care se orientează celulele, luând un aranjament perisinusoidal. În forma papilară, celulele sunt dispuse radiar în jurul papilelor cu un ax vascular. Criteriile microscopice de diagnostic pentru microadenom includ: uniformitatea celulelor, margini bine definite, absenţa structurilor reticulinice din hipofiza normală şi compresia hipofizei din jur.

Adenomul acidofil reprezintă peste 50% din totalitatea adenoamelor. Derivă din cele două tipuri de celule acidofile normale: somatotrope (secretante de STH) şi lactotrope (secretante de prolactină - PRL). Aceste celule se evidenţiază prin tehnici imunohistochimice. Tumorile compuse dintr-un amestec din cele două tipuri celulare sunt denumite adenoame mamosomatotrope. În toate formele de adenoame acidofile pot apare celule slab granulare sau agranulate care conferă aspecte cromofobe la coloraţia cu hematoxilină-eozină.

Scanned with OKEN Scanner

ADENOMUL CU CELULE SOMATOTROPE poate produce gigantism sau acromegalie în funcţie de vârsta bolnavului. Celulele acidofile neoplazice pot fi asemănătoare celor normale. Celula secretantă de STH prezintă un reticul endoplasmic granular abundent, bine diferenţiat şi granulaţii rotunde, ovale sau piriforme de 100 - 500 nm. În citoplasmă se pot găsi agregate sferice filamentoase.

ADENOMUL CU CELULE LACTOTROPE (PROLACTINICE - PRL) produce prolactină (de unde şi denumirea de prolactinom). Excesul de prolactină poate produce lactaţie. La femei creşterea prolactinei blochează ovulaţia rezultând amenoree. Tabloul clinic de amenoree şi galactoree produs de prolactinom este denumit sindromul Forbes Albright. La bărbaţii cu prolactinom se constată: impotenţă, infertilitate, oligospermie, ginecomastie şi galactoree.

Celulele cu PRL prezintă un reticul endoplasmatic granular bine dezvoltat, un aparat Golgi proeminent şi granulaţii variabile ca număr, mărime şi formă. În general, granulaţiile sunt mari, de 600 nm în medie, putând ajunge la 1200 nm în tumorile dens granulate. Exocitoza greşit plasată ("misplaced exocytosis") adică eliberarea granulelor secretorii pe suprafaţa celulară, nu adiacent spaţiilor vasculare, este caracteristică. O leziune distinctă este şi calcificarea distrofică intraadenomatoasă.

Adenomul bazofil constituie circa 10% din totalitatea adenoamelor. Are dimensiuni mici, majoritatea fiind microadenoame. Există trei tipuri de adenoame bazofile, corespunzătoare tipurilor de celule bazofile funcţionale din hipofiza normală: gonadotrope, tireotrope şi corticotrope, identificabile exclusiv prin metode imunohistochimice. La coloraţiile de rutină (hematoxilină eozină, van Gieson) majoritatea adenoamelor bazofile sunt de aspect cromofob.

ADENOMUL CU CELULE CORTICOTROPE se întâlneşte în două afecţiuni: boala Cushing şi sindromul Nelson. În boala Cushing, adenomul produce hiperplazia corticosuprarenală şi hiperproducţia de hormoni coticosuprarenali ducând la aspectele clinice cunoscute. Sindromul Nelson constă din adenom hipofizar corticotrop şi hiperpigmentare după suprarenalectomie bilaterală. Deoarece s-au constatat fibre nervoase argirofile în unele adenoame corticotrope, s-a postulat că adenoamele secretante de ACTH pornesc atât din adenohipofiză cât şi din lobul intermediar incorporat neurohipofizei. Pe lângă ACTH, adenoamele corticotrope pot conţine MSH, alfa endorfină, hormonul beta lipotrop (LPH) şi beta endorfină.

În microscopia optică, celulele corticotrope au citoplasma PAS pozitivă, conţin granulaţii bazofile. Tehnicile imunohistochimice evidenţiază prezenţa ACTH, LPH şi a endorfinelor. În microscopia electronică se observă granulaţii de la 250 la 700 nm, în medie de 350 - 500 nm, de formă sferică sau neregulată. Citoplasma conţine microfilamente similare celor din celulele Crooke.

ADENOAMELE CU CELULE TIREOTROPE pot fi atât primare, autonome, la bolnavii eutiroidieni sau secundare unui hipotiroidism de lungă durată. Adenoamele tireotrope care produc hipertiroidism secretă TSH care stimulează tiroida. Microscopic, sunt de tip cromofob cu celule mici, angulare şi poliedrice. TSH-ul se evidenţiază imunohistochimic. Unele adenoame secretante de TSH elaborează de asemenea prolactină şi hormon somatotrop. La microscopul electronic, granulaţiile sunt mici şi rare, cu dimensiuni sub 200 nm.

Scanned with OKEN Scanner

ADENOAMELE CU CELULE GONADOTROPE secretă fie FSH, fie un amestec de FSH şi LH, evidenţiabile imunohistochimic. Unele secretă de asemenea beta endorfine şi TSH. La coloraţia cu hematoxilină-eozină apar cromofobe. În microscopia electronică se observă granulaţii mici de 150 - 200 nm. Adenoamele cu celule gonadotrope se întâlnesc la bolnavi cu hipogonadism de lungă durată.

Adenoamele cromofobe reprezintă circa 20% din totalitatea adenoamelor hipofizare. Sunt denumite şi inactive sau cu celule nule. Semnele clinice (cefalea şi tulburările de vedere) apar relativ târziu, fiind produse de extinderea tumorii. Adenomul cromofob trebuie diferenţiat de adenoamele clinic asimptomatice, dar în care se eviedenţiază imunohistochimic ACTH, beta endorfine sau beta lipotropină. La coloraţia cu hematoxilină-eozină, celulele sunt mici, cu citoplasmă puţină, fără nici un fel de granulaţii, nuclei mici şi ovali. Tehnicile de imunohistochimie şi de microscopie electronică nu evidenţiază granulaţii.

Adenomatoza endocrină multiplă. Adenomatoamele hipofizare apar ca parte integrantă în sindromul Werner sau adenomatoza endocrină multiplă de tip I. Această tulburare genetică este transmisă autosomal dominant. Se caracterizează prin adenoame multiple cu localizări în insulele pancreatice, paratiroide şi hipofiză. Clinic, bolnavii prezintă o asociere de sindrom Zollinger-Ellison, hiperparatiroidism şi adenom hipofizar cromofob la coloraţiile de rutină, dar secretant de prolactină.

Adenomul oncocitar este format din celule cu citoplasmă eozinofilă, fin granulară. La microscopul electronic celulele sunt foarte bogate în mitocondrii. Unele oncontoame sunt nefuncţionale, în timp ce altele sunt secretante producând sindromul Cushing sau sindromul amenoree-galactoree.

CARCINOAME

Carcinomul primar al hipofizei apare destul de rar. Nu trebuie uitat că tendinţa tumorilor hipofizare de a eroda osul şi de a comprima sau deplasa ţesuturile moi a dus la discuţii îndelungate privind criteriile de malignitate ale tumorilor fără extindere la distanţă. După unii autori, toate tumorile care invadează capsula şi pătrund în structurile vecine, în special sinusul cavernos, baza craniului şi sinusului sfenoid trebuie considerate maligne. Criteriile citologice de malignitate nu sunt absolute, deoarece pleomorfismul, hipercromazia şi mitozele au fost întâlnite în tumori neinfiltrative, pe când alte tumori care nu prezintă aceste aspecte au caracter invadant.

Carcinomele metastatice: metastaze hipofizare se întâlnesc la bolnavii cu carcinoame întinse şi metastaze generalizate. Pe primul loc ca tumoră primară se situează cancerul mamar, urmat de cancerul pulmonar. Neurohipofiza este mai frecvent lezată, distrugerea hipofizei posterioare prin metastaze fiind o cauză importantă de diabet insipid la bolnavii cu carcinomatoză generalizată.

Craniofaringiomul este o tumoră provenită din resturi ale pungii lui Rathke (a se vedea capitolul de tumori). Se dezvoltă intra sau supraselar. Constă din cavităţi chistice delimitate de un epiteliu pavimentos. Frecvent apar depozite calcare vizibile la examenul radiologic. Tumora este inactivă hormonal dar prin compresia asupra creierului poate da tulburări grave. Când apare la copil, determină nanismul hipofizar.

Scanned with OKEN Scanner

3. HIPOFUNCŢIA

Insuficienţa globală (sau panhipopituitarismul) apare în urma distrugerilor totale sau subtotale ale hipofizei anterioare, de exemplu în necroza post-partum care determină tabloul clinic de boală Simmonds (caşexie extremă cu amenoree) sau de sindrom Sheehan. Alte cauze, mai rare, de panhipopituitarism sunt tumorile, inflamaţiile granulomatoase şi traumatismele. Scăderea producerii de hormon somatotrop determină la *copil, nanismul hipofizar*. La femeie, primul semn al dispariţiei hormonilor gonadotropi hipofizari este oprirea menstrelor (amenoreea). Dispariţia ACTH-ului şi deci a producţiei de glucocorticoizi în suprarenală atrage o hipoglicemie, fără tulburări electrolitice. În general tulburările din panhipopituitarism se instalează lent, în ani, fiind compatibile cu viaţa.

Hipopituitarismul izolat (dispariţia unei singure funcţii adenohipofizare) se traduce prin unul din următoarele sindroame: nanism (dispariţia hormonului somatotrop), boala Addison (dispariţia ACTH), absenţa pubertăţii (scăderea gonadotrofinelor).

4. HIPERFUNCŢIA

Se produce prin două mecanisme:

1. Printr-o tumoră autonomă, activă din punct de vedere endocrin, de exemplu un adenom cu formare în exces de: STH (consecinţă: gigantism sau acromegalie), ACTH (consecinţă: sindrom Cushing), prolactină (consecinţă: sindrom de galactoree).

În cazul apariţiei unei tumori înainte de pubertate care produce STH, se instalează gigantismul, deoarece epifizele osoase nu sunt închise (Gigantism: femei peste 1,85m, bărbaţi peste 2 m).

Acromegalia (mai frecventă decât gigantismul) apare atunci când adenomul secretant de hormon somatotrop se instalează după ce a avut loc închiderea epifizelor osoase. Se caracterizează prin creşterea extremităţilor: mâini, picioare, nas, bărbie, concomitent are loc şi creşterea viscerelor: ficat, rinichi, cord. În 20% din cazuri apare diabet.

Prezenţa unui adenom care secretă prolactină (prolactinom) determină sindromul de galactoree: secreţie lactată în afara perioadei de alăptare. Poate apare şi la bărbat. Se asociază cu impotenţa sexuală şi scăderea numărului de spermatozoizi.

2. Hiperfuncţia adenohipofizară poate fi produsă printr-o stimulare în exces datorită hiperproducţiei de factori eliberatori de hormoni (relasing-hormoni) hipotalamici. Apar astfel: sindromul Cushing şi pubertatea precoce.

II. *NEUROHIPOFIZA*

1. TULBURĂRI CIRCULATORII ŞI INFLAMATORII

Mici hemoragii pot apare în traumatisme obstetricale sau mai târziu în cursul vieţii în urma unui traumatism cranian. Consecinţa este scăderea hormonului antidiuretic cu apariţia diabetului insipid.

Scanned with OKEN Scanner

Unele procese inflamatorii ca: sarcoidoza (sau boala Boeck), granulomatoza cu celule epitelioide pot determina prin leziuni neurohipofizare, diabetul insipid.

2. HIPO ŞI HIPERFUNCŢIA

Diabetul insipid este urmarea lipsei hormonului antidiuretic (produs de neurohipofiză) care apare consecutiv traumatismelor sau inflamaţiilor neurohipofizei sau sistemului hipotalamo-neurohipofizar. Clinic, diabetul insipid se caracterizează prin poliurie şi o senzaţie imperioasă de sete pentru a înlocui pierderea masivă de apă (polidipsie). În lipsa aportului de apă se ajunge la exicoză, febră, delir şi comă.

Sindromul Schwarz-Bartter apare printr-o hiperproducţie de hormon antidiuretic. Se constată în infecţii (meningite, TBC), tumori cerebrale, traumatisme craniene. Clinic se constată urini hiperconcentrate.

C. EPIFIZA (PINEALA)

Reprezintă o glandă endocrină cu implicaţii multiple în organism. Şcoala românească de endocrinologie a adus contribuţii decisive în cunoaşterea rolului pe care îl are epifiza în organism. Un pas important a fost descoperirea melatoninei, hormon epifizar care are rolul de albire a tegumentelor la peşti, reptile şi amfibieni. La om, melatonina are o acţiune mai puţin cunoscută. În afara melatoninei epifiza intervine în metabolismul glucidic, proteic şi mineral. Epifiza este în special implicată în organism prin acţiunea sa *antigonadotropă*. Unul dintre cei mai importanţi hormoni epifizari este *arginin-vasotocina* ale cărei efecte au fost amplu sutdiate în Institutul de Endocrinologie din Bucureşti. Arginin-vasotocina are neumeroase acţiuni: elimină Na, posedă activitate antigonadotropă şi prezintă efecte de inducere a somnului. Activitatea epifizară are caracter ritmic fiind corelată cu succesiunea lumină (care inhibă activitatea epifizară) - întuneric (care stimulează activitatea epifizară).

Printre cele mai importante leziuni ale epifizei sunt tumorile, care se clasifică în: 1. tumori ale celulelor epifizare (pinealocite); pinealoame şi 2. tumori teratoide: seminom, carcinom embrionar. Tabloul clinic al tumorilor epifizare se caracterizează atât prin semne de compresie cerebrală (cu hidrocefalie internă) cât şi prin semne endocrine: pubertate precoce, distrofie adipozogenitală, macrogenitosomie. În general aceste semne apar prin scăderea acţiunii antigonadotrope a epifizei datorită distrugerii de către tumoră a ţesutului epifizar.

D. TIROIDA

Hormonii tiroidieni sunt: tiroxina (tetraiodotironina sau T_4) şi triiodotironina (sau T_3). În coloid, aceşti hormoni sunt legaţi de o glicoproteină, denumită tireoglobulină.

Scanned with OKEN Scanner

I. TULBURĂRI DE DEZVOLTARE

Rareori se pot găsi aberaţii de poziţie ale tiroidei:

1. **Tiroida lingual**ă (situată la baza limbii). Persistenţa canalului tireoglos (prin care migrează tiroida) determină apariţia unor chisturi cervicale, delimitate de un epiteliu cilindric şi înconjurate de microfoliculi tiroidieni. Tiroida este normal situată, fără modificări funcţionale.

2. **Guşa nou-născuţilor** (struma neonatorum) reprezintă o creştere de volum a tiroidei care apare la nou-născuţii proveniţi din mame purtătoare de guşă. Se constată în special în zonele cu guşă endemică.

Cauzele guşii nou-născuţilor sunt: lipsa de iod şi, mult mai rar, excesul de iod. Acesta din urmă apare în: spălături vaginale îndelungate la gravidă cu soluţii iodate, tratamentul plăgii ombilicale la nou-născut cu dezinfectante iodate, amniografia cu mijloace de contrast iodate şi folosirea expectorantelor iodate în timpul sarcinii. Rezultatul atât al lipsei cât şi al excesului de iod este o perturbare a constelaţiei hormonale ducând la hipotiroidie.

3. **Defecte enzimatice congenitale ale sintezei hormonale tiroidiene,** privind transportul intracelular al iodului şi *defecte în mecanismele de iodare ale tiroglobulinei.* În acest caz guşa este vizibilă la naştere şi creşte în special după vârsta de 3 ani.

II. HIPERTIROIDIA

Creşterea sintezei şi excreţiei de hormoni tiroidieni duce la tulburări funcţionale complexe, care realizează tabloul clinic de hipertiroidie caracterizat prin: creşterea de volum a tiroidei (guşă), tahicardie şi exoftalmie. Cele mai frecvente forme de hipertiroidie sunt: 1. Guşa difuză cu hipertiroidie; 2. Guşa nodulară hipertiroidizată şi 3. Adenomul autonom activ.

1. Guşa difuză cu hipertiroidie (boala Basedow)

Macroscopic, tiroida este mărită difuz (de 2 - 4 ori faţă de normal), de culoare roşie, de aspect cărnos, de consistenţă fermă. Microscopic, se constată foliculi hiperplazici, de formă neregulată, uneori stealată, mărginiţi de un epiteliu cubic sau cilindric. Lumenul folicular poate fi lipsit de coloid, sau cu coloid puţin şi numeroase vacuole marginale. adesea epiteliul formează proliferări papilare în lumenul foliculilor tiroidieni. Celulele tiroidiene sunt înalte, cilindrice, cu nuclei situaţi bazal, cu cromatină densă. Stroma interfoliculară este bogat vascularizată şi conţine numeroase limfocite, uneori chiar mici foliculi limfoizi.

2. Guşa nodulară cu hipertiroidie (guşa nodulară toxică)

Clinic, prezintă semne de hipertiroidie asemănătoare celor din boala Basedow. Macroscopic, se găseşte o guşă în general voluminoasă, de consistenţă fermă, neregulată, cu numeroase chiste. Microscopic se observă foliculi tiroidieni inegali, unii transformaţi chistic, cu coloid intens colorat. Unii foliculi tiroidieni sunt mici, cu epiteliul hiperplazic. Foarte des se găsesc limfocite izolate sau sub formă de mici foliculi limfoizi. Vascularizaţia guşii toxice este mai redusă decât în guşa din boala Basedow.

3. Adenomul toxic

Adenomul toxic solitar descris de Plummer evoluează clinic cu semne de hipertiroidie. Cu ajutorul scintigramei cu iod radioactiv au fost descrise două

Scanned with OKEN Scanner

tipuri de noduli solitari: unii care nu captează iodul radioactiv *(noduli necaptanţi sau "reci")* şi alţii care captează iodul radioactiv *(noduli captanţi sau "calzi")*. Nodulii reci prezintă un risc crescut de malignizare. Din această cauză, orice nodul rece trebuie operat pentru a se controla histopatologic dacă nu este vorba de un cancer tiroidian. Nodulul toxic diferă de guşa multinodulară, prin aceea că apare într-o tiroidă care nu este modificată în rest. Din punct de vedere scintigrafic, concentrează iodul, în timp ce restul tiroidei este necaptantă. Macroscopic, apare ca un nodul bine delimitat, incapsulat. Microscopic, nodulul toxic prezintă foliculi tiroidieni mici şi mijlocii, delimitaţi de un epiteliu înalt, hiperfuncţional, cu coloid palid, cu vacuole marginale.

ASPECTE PATOGENICE ALE HIPERTIROIDIEI: se cosider că hipertiroidia din boala Basedow reprezintă o afecţiune cu componentă imunologică, produsă de un factor humoral "long acting thyroid stimulator" (LATS). Acest factore ste o gamaglobulină şi reprezintă un anticorp antitiroidan elaborat de limfocite. Se admite că există o legătură între infiltrarea limfocitară din tiroidă în cursul bolii Basedow şi producţia de LATS.

III. HIPOTIROIDIA

Prin hipotiroidie se înţelege efectul asupra organismului al unei concentraţii scăzute de hormoni tiroidieni. Formele de hipotiroidie sunt:

1. Hipotiroidia cu hipertrofia tiroidei (guşa)

Prin guşă înţelegem în mod obişnuit o mărire de volum a tiroidei care depăşeşte 60 g (normal, tiroida cântăreşte între 18 - 40 g). Din punct de vedere clinic, guşa poate evolua astfel: 1. cu fenomene endocrine reduse (guşă oligosimptomatică); 2. cu hipofuncţie tiroidiană; 3. cu leziuni organice multiple, predominant nervoase (forma neuropată). Când guşa depăşeşte o frecvenţă de 10% din populaţie, este denumită *guşă endemică*. Şcoala românească de endocrinologie fondată de C.I.Parhon are o contribuţie esenţială în patologia clinică şi experimentală precum şi în profilaxia şi tratamentul guşii. Deoarece adesea guşa este o afecţiune în care apar tulburări complexe în tot organismul, Şt. M. Milcu a propus denumirea de "distrofie endemică tireopată" pentru guşa endemică.

În producerea guşii endemice intervin următorii factori: 1. deficienţă iodică din apa de băut şi din alimente, ceea ce determină o scădere a sintezei hormonale în tiroidă. Datorită scăderii hormonilor produşi de tiroidă apare o creştere în exces a hormonului hipofizar tireotrop care determină hiperplazia difuză şi mai târziu nodulară a tiroidei; 2. substanţele guşogene din apă şi din alimente, de exemplu tiocianatul, care blochează, în diverse etape formarea hormonilor tiroidieni. Alte substanţe guşogene sunt conţinute în varză şi conopidă; 3. excesul de iod din alimentaţie sau prin terapia cu medicamente conţinând iod poate uneori determina apariţia guşii prin inhibarea legării iodului cu substanţele organice tiroidiene. Apare guşa prin regim hiperiodat aşa cum se poate întâlni la locuitorii de pe ţărmul mării.

Macroscopic, guşa se împarte în: 1. *guşa difuză,* cu mărirea omogenă a tiroidei. Poate conţine coloid abundent (guşă difuză coloidă) sau în cantitate mică (guşă difuză parenchimatoasă) şi 2. *guşă nodulară* formată din noduli multipli, încapsulaţi, cu conţinut de obicei bogat în coloid; 3. *guşa difuză şi*

Scanned with OKEN Scanner

nodulară. La secţiune, guşa prezintă de obicei noduli de mărime variabilă plini cu coloid, separaţi prin benzi conjunctive groase. Frecvent apar modificări secundare ca: hemoragii, hialinizarea ţesutului conjunctiv, calcificări.

Microscopic, guşa este compusă din foliculi de mărime variabilă. Se pot găsi foliculi mici lipsiţi de coloid cu epiteliu cuboidal, separaţi prin benzi colagene fine; uneori foliculii se aşează în travee strâns aglomerate. Alteori, foliculii sunt mari, de aspect chistic, cu coloid în cantitate abundentă, intens colorat. Epiteliul folicular este turtit, monostratificat. Ţesutul conjunctiv interfolicular prezintă adesea leziuni distrofice ca: hialinizări, calcificări, hemoragii, depuneri de colesterol.

2. **Hipotirodia tireoprivă**

Apare în: perturbări congenitale ale formării de hormoni tiroidieni, tiroidite cronice, boala Basedow tratată excesiv cu iod radioactiv sau cu tireostatice.

3. **Sindromul rezistenţei periferice faţă de hormoni tiroidieni** se datorează unei anomalii a legării hormonilor tiroidieni la receptorii nucleari din ţesuturile periferice. Apare de obicei ca sindrom ereditar caracterizat prin: guşă, surdomutitate şi epifize osoase "punctate". În ultimul timp s-au acumulat observaţii care atestă existenţa unor cazuri de rezistenţă periferică la hormonii tiroidieni şi la adulţi.

CONSECINŢELE HIPOTIROIDIEI sunt mixedemul (infiltrare edematoasă a pielii şi a ţesutului conjunctiv subcutanat), bradicardie, reducerea activităţii până la apatie, scăderea forţei musculare, anemie, hipercolesterolemie, îmbătrânire precoce.

IV. INFLAMAŢIILE

Inflamaţiile tiroidei (tiroiditele) se clasifică în:

1. **Tiroidita acută supurată**

Apare macroscopic şi microscopic ca o inflamaţie acută supurată, uneori cu formare de abcese pentru care este necesară intervenţia chirurgicală.

2. **Tiroidita subacută, granulomatoasă (De Quervain)**

Macroscopic, tiroida este uşor sau moderat mărită, dură, gălbui-albicioasă. Microscopic, se constată un infiltrat inflamator de tip granulomatos cu granulocite, histiocite şi *celule gigante, multinucleate,* asemănătoare celulelor gigante de corp străin. Totodată se constată şi o proliferare a fibrelor conjunctive, ducând treptat la scleroză şi leziuni distructive tiroidiene. Etiologia este necunoscută. Se incriminează rolul unor virusuri: al parotiditei epidemice, gripei, coxsackie.

3. **Tiroidita limfocitară cronică (Hashimoto)**

Macroscopic, tiroida este global mărită, cu capsula intactă, fără aderenţe la formaţiunile din jur. La secţionare are o culoare cenuşiu-albicioasă sau gălbuie, consistenţă fermă, elastică, străbătută de benzi colagene care separă tiroida în zone inegale, pseudolobulare.

Microscopic se observă două aspecte:

a) *TIROIDITA DIFUZĂ LIMFOCITARĂ:* caracterizată prin hiperplazie limfoidă marcată, cu numeroşi foliculi limfoizi, uneori cu centri germinativi, prezenţa de foliculi tiroidieni mici, uneori cu hiperplazia epiteliului tiroidian. Frecvent

Scanned with OKEN Scanner

unele celule tiroidiene au o citoplasmă oxifilă, fin granulară şi nuclei mici *(celule Hürthle sau oncocite).* Proliferarea conjunctivă este destul de redusă.

b) *TIROIDITA LIMFOCITARĂ ATROFICĂ* caracterizată printr-o fibroză întinsă, disecantă, care duce la atrofia marcată a foliculilor tiroidieni. Se găsesc frecvent infiltrate inflamatorii limfoplasmocitare între benzile de fibroză şi între resturile de foliculi tiroidieni atrofiaţi.

Din punct de vedere *patogenic,* tiroidita limfocitară Hashimoto reprezintă o *afecţiune autoimună.* Bolnavii cu tiroidită limfocitară prezintă anticorpi faţă de tiroglobulină cât şi faţă de celulele tiroidiene. Menţionăm că primii care au descris anticorpii antitiroidieni au fost doi autori români: neurologul Gh. Marinescu şi Papazolu. Din punct de vedere clinic, tiroida limfocitară evoluează cu hipotiroidie.

4. **Tiroidita limfocitară focală**

Apare frecvent în guşile nodulare sub formă de infiltrate inflamatorii limfoplasmocitare în focare izolate. Nu are semnificaţie clinică legată de prezenţa focarelor inflamatorii.

V. TUMORILE

1. TUMORI BENIGNE

Majoritatea tumorilor benigne tiroidiene pornesc de la epiteliul tiroidian, purtând denumirea de *adenoame.*

Macroscopic, adenomul tiroidian este de obicei solitar, rotund sau ovalar, bine delimitat printr-o capsulă conjunctivă densă de restul tiroidei. În funcţie de cantitatea de coloid, aspectul poate fi sticlos-gălbui-brun, în cazurile cu coloid mult, sau cărnos, în adenomul microfolicular, cu coloid în cantitate redusă.

Microscopic, deosebim următoarele varietăţi: a) *adenomul embriofetal* este format din cordoane celulare strâns aglomerate, anastomozate, dispuse într-o stromă edematoasă; b. *adenomul folicular* constă din foliculi tiroidieni mici şi mijlocii cu epiteliul înalt, bine diferenţiat, uneori hiperplaziat. Coloidul este în cantitate şi de aspect obişnuite; c) *adenomul coloid* (macrofolicular) este constant din foliculi mari, dilataţi, plini cu coloid, delimitaţi de un epiteliu turtit; d) *adenomul cu celule oxifile* (celule Hürthle) prezintă celule cu citoplasmă acidofilă, granulară, ceva mai mari decât celula tiroidană normală. Aceste celule sunt foarte bogate în mitocondrii; e) *adenomul cu celule clare* este o varietate rară constituită din celule poliedrice, cu citoplasmă clară, dispuse de obicei în cordoane.

2. TUMORI MALIGNE

Ca şi în cazul tumorilor benigne, majoritatea tumorilor maligne tiroidiene au ca punct de plecare epiteliul tiroidian. din această cauză, le denumim *adenocarcinoame.* Din punct de vedere anatomopatologic deosebim următoarele forme:

1. **Adenocarcinomul papilar** reprezintă 50 - 60% din totalul cancerelor tiroidiene; apar la vârsta mijlocie, dar şi la tineri sau chiar la copii, predominant la sexul feminin.

Scanned with OKEN Scanner

Macroscopic, tumora este incomplet delimitată sau invadantă, cu diametre de la 2 la 10 cm. Uneori tumorile sunt foarte mici, de circa *1 cm* diametru *(carcinom ocult sclerozant)*. Microscopic, se caracterizează prin prezenţa axelor conjunctivo vasculare, papilifere arborescente, delimitate de un epiteliu cubic sau cilindric. Nucleii sunt mari, veziculoşi, de aspect sticlos. Foarte des aspectele papilare coexistă cu zone de foliculi tiroidieni neoplazici *(carcinom folículo-papilar)*. Un aspect caracteristic este prezenţa de granulaţii calcare de aspect concentric (corpi psamomatoşi).

2. **Adenocarcinomul folicular** reprezintă circa 10 - 20% din totalul cancerelor tiroidiene. Predomină către 50 - 60 de ani. Microscopic, aspectul variază de la forme foarte bine diferenţiate, asemănătoare cu o guşă (aşa-zisa *"guşă metastazantă"* Cohnheim) la forme puţin diferenţiate, trabeculare sau solide. În general, se găsesc foliculi fără coloid, neregulaţi, cu epiteliul pluristratificat. O formă specială de carcinom folicular este *guşa proliferantă* (wuchernde Struma) descrisă de Langhans, în prezent considerat ca un carcinom slab diferenţiat sau "carcinom insular".

3. **Carcinomul nediferenţiat** apare sub trei aspecte: microcelular, macrocelular şi fuzocelular. Se observă numeroase atipii şi mitoze. În unele zone pot persista aspecte foliculare sau folículo-papilare.

4. **Carcinomul medular** reprezintă o formă specială, caracterizată prin prezenţa depunerilor de *amiloid* în stromă. Celulele sunt în special de aspect fuziform. Are ca punct de plecare celulele care formează calcitonină (celulele C).

Cancerele tiroidiene dau metastaze pe cale limfatică şi sanguină. Sediile metastazelor sunt: ganglionii limfatici cervicali şi, într-o etapă tardivă, scheletul şi plămânul. Tratamentul cu iod radioactiv a ameliorat considerabil prognosticul cancerului tiroidian papilar şi folicular.

Cauzele cancerului tiroidian sunt ncunoscute. Fără a avea un rol cauzal, se constată că guşa se găseşte foarte frecvent asociată cu cancerul tiroidian.

TUMORILE MALIGNE TIROIDIENE NEEPITELIALE apar mult mai rar. Dintre acestea, mai frecvente sunt *limfoamele maligne* ale tiroidei care reprezintă fie o localizare primară a limfomului malign fie, mai frecvent, localizarea tiroidiană secundară în cadrul unui limfom malign generalizat. S-a constatat o corelaţie (fără legătură strictă de cauzalitate) între tiroidita Hashimoto şi limfomul malign tiroidian.

E. PARATIROIDA

1. HIPOPARATIROIDISMUL

Diminuarea activităţii paratiroidiene apar în următoarele condiţii: 1. *postoperator* (în operaţii pentru guşă), uneori pot fi lezate paratiroidele chiar dacă se foloseşte o tehnică operatorie ireproşabilă; 2. *idiopatic* (prin absenţa congenitală a paratiroidelor, asociată uneori cu aplazia timusului); 3. în paratiroidita autoimună (se asociază de obicei şi cu alte endocrinopatii autoimune ca tiroidita Hashimoto sau suprarenalita autoimună).

Scanned with OKEN Scanner

Hipoparatiroidismul determină hipocalcemie care, la rândul ei, provoacă: creşterea excitabilităţii neuromusculare (tetanie), opacifierea corneei (cataractă), tulburări trofice în piele, unghii şi păr şi hiperostoze (la nivelul scheletului).

2. HIPERPARATIROIDISMUL

a) **Hiperparatiroidismul primar** se datorează tumorilor benigne (adenoamelor) şi hiperplaziilor paratiroidei. *Adenomul* paratiroidian are o mărime de la bob de linte la un ou. Sunt constituite din celulele paratiroidiene normale (celule principale, oxifile şi clare). *Hiperplazia* paratiroidei se caracterizează prin creşterea de volum a tumorilor celor 4 paratiroide.

Hiperparatiroidismul primar duce la mobilizarea calciului din oase şi hipercalcemie. Apar leziuni osoase denumite *osteodistrofie chistică* Recklinghause. Eliminarea crescută a calciului prin urină dă litiază renală. În cazuri grave apar *calcificări metastatice* în organe. În unele cazuri se observă ulcer gastroduodenal şi/sau pancreatită.

b) **Hiperparatiroidismul secundar** apare ca urmare a scăderii calcemiei care, la rândul ei, stimulează secreţia de hormon paratiroidian. Această eventualitate se găseşte în: 1. insuficienţa renală cronică cu acumulare de fosfaţi (şi scăderea consecutivă a calcemiei); 2. hipovitaminoza D şi rahitism. Prin hiperproducţie de hormon paratiroidian (care echilibrează nivelul scăzut al calcemiei) se ajunge la hiperplazie paratiroidiană difuză (cu hiperparatiroidism secundar).

3. **Hiperparatiroidismul terţiar:** în hiperparatiroidismul secundar se poate dezvolta un adenom paratiroidian (pornind de la hiperplazia paratiroidelor) care încep să funcţioneze autonom. Se dezvoltă astfel o hipercalcemie cu leziuni osoase şi calcificări metastatice.

F. SUPRARENALA

I. *CORTICOSUPRARENALA*

1. HORMONII CORTICOIZI ŞI ACŢIUNILE LOR

Hormonii corticosuprarenali se împart din punct de vedere al acţiunii în: glucocorticoizi, mineralocorticoizi şi androgeni (tabelul de mai jos).

Acţiunile hormonilor corticoizi

Hormoni	Acţiune
Mineralocorticoizi	Retenţie de Na^+ Excreţie de K^+, H^+, Mg^{2+}, NH_4^+ Măresc spaţiul extracelular

Hormoni	Acţiune
Glucocorticoizi	Cresc utilizarea glucozei Cresc glicemia Stimulează gluconeogeneza Scad toleranţa la glucoză Acţiune catabolică Stimulează filtrarea glomerulară Acţiune limfolitică Acţiune antiinflamtorie Acţiune imunosupresivă
Androgeni	Pilozitatea la femeie În exces dau: acnee şi au acţiuni anabolică şi virilizantă.

2. TULBURĂRI CIRCULATORII

Hemoragiile apar la nou-născut ca apoplexie corticosuprarenală. Sunt urmarea traumatismelor la naştere. Macroscopic, suprarenale este transformată într-o colecţie hemoragică (hematom) până la 5 - 6 cm diametru. Hemoragia bilaterală este cel mai des mortală. La adulţi, hemoragia corticosuprarenală apare post-traumatic, în sindroame hemoragice şi după terapie cu anticoagulante.

Sindromul Waterhouse-Friderichsen apare în cadrul unei septicemii, în special cu meningococ (80% din cazuri). Evoluează supraacut, în circa 24 de ore cu exitus. Circa 70% din bolnavi sunt copii sub 2 ani. Macroscopic, ambele suprarenale sunt infarctizate hemoragic, de culoare roşie-închisă. Microscopic, vasele sunt pline cu sânge, parenchimul suprarenal este în parte păstrat dar comprimat. În special în zonele centrale ale corticosuprarenalei se găsesc lacuri de sânge. Patogenetic, sindromul Waterhouse-Friederichsen se încadrează în sindromul de coagulare diseminată intravasculară sau coagulopatia de consum (v. capitolul Tulburări circulatorii).

3. TULBURĂRI METABOLICE

Calcificările apar distrofic în hematoamele vechi sau necrozele parenchimului. În *amiloidoza* generalizată poate fi lezată şi suprarenala. Macroscopic este mărită şi dură. Amiloidul este depus în pereţii capilari din corticală, în special în zona fasciculată. Parenchimul suprarenal apare comprimat şi atrofiat. Amiloidul determină rareori boala Addison.

Hemosideroza corticosuprarenalei poate apare în cadrul hemocromatozei. Celulele corticalei şi endoteliile vasculare sunt încărcate cu hemosiderină.

4. INFLAMAŢII

Inflamaţiile acute grave (septicemii, difterite, enterite grave) duc prin eliberare crescută de hormoni corticoizi la golirea de lipide a zonei fasciculate

Scanned with OKEN Scanner

şi transformarea celulelor spongiocitare clare în celulele compacte. Pot apare necroze celulare izolate şi infiltrate leucocitare. Detalii privind inflamaţiile se găsesc la paragraful 7 (Hipofuncţia corticosuprarenală).

5. HIPERPLAZIA

Se caracterizează printr-o lărgire difuză sau difuz-nodulară *bilaterală* a corticosuprarenalei cu creşterea greutăţii suprarenalei (15 - 30 g; normal 10g). Corticala depăşeşte 2 mm lăţime şi are o culoare gălbui-deschisă. Nodulii pot fi ca mărime de la o cireaşă la o nucă şi răspund la stimularea cu ACTH, deci *nu* sunt autonomi. Celulele corticalei conţin abundenţi lipoizi. Zonele hiperplazice sunt mai accentuate în jurul zonelor centrale corticale, de la care pornesc majoritatea nodulilor. Funcţional, deosebim: 1. hiperplazia *fără* simptome endocrine şi 2. hiperplazia *cu* simptome endocrine (sindromul Cushing, sindromul adrenogenital şi rare cazuri de aldosteronism). Hiperplazia corticosuprarenală fără semne clinice endocrine apare foarte des în hipertensiunea arterială, datorită solicitării permanente a axei hipofizo-corticosuprarenale, precum şi în unele cancere, în special bronhopulmonare.

6. TUMORILE

Adenomul corticosuprarenal este o tumoră autonomă (nu răspunde la stimularea cu ACTH) şi trebuie diferenţiat de hiperplazia nodulară. Nu produce totdeauna semne clinice, putându-se găsi întâmplător la necropsie. Adenomul activ din punct de vedere funcţional se întâlneşte în sindromul Cushing, sindromul adrenogenital, aldosteronismul primar (sindromul Conn) şi, rareori, în tumorile ovariene care secretă estrogeni. Din punct de vedere microscopic, aspectele sunt identice indiferent dacă adenomul este funcţional sau nu: constau din celule bogate în lipoizi; rareori se pot găsi celule ceva mai închise la culoare. Frecvent se observă polimorfie nucleară, care însă *nu* reprezintă o dovadă certă de malignizare.

Carcinomul corticosuprarenal poate fi activ sau inactiv din punct de vedere endocrin. Prezintă o polimorfie nucleară accentuată, mitoze, ruperea capsulei suprarenalei şi invazie vasculară. Dă metastaze pe cale hematogenă şi limfogenă.

7. HIPOFUNCŢIA CORTICOSUPRARENALĂ

Boala Addison reprezintă insuficienţa cronică globală a corticosuprarenalei. Anatomo-patologic se găseşte totdeauna o distrugere a corticosuprarenalei, cuprinzând circa 80-90% din parenchimul glandular. Boala Addison are următoarele cauze:

1. Tuberculoza suprarenală bilaterală, caracterizată macroscopic prin noduli cazeoşi şi fibroză, uneroi cu zone de calcificare, care duc de obicei la atrofia suprarenalei.

2. Distrofia corticosuprarenală idiopatică (suprarenalita autoimună) reprezintă o cauză din ce în ce mai des întâlnită, odată cu scăderea frecvenţei TBC ca urmare terapiei cu tuberculostatice. Suprarenalele sunt mult diminuate, păstrând doar resturi de corticală.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic se găseşte un infiltrat limfocitar înconjurând cuiburi de celule coriticale sărace în lipide, cu citoplasma eozinofilă şi nuclei picnotici. Din punct de vedere patogenic este vorba de o boală autoimună, la bolnavii respectivi punându-se în evidenţă anticorpi anticelule producătoare de steroizi.

3. Cauze rare de boală Addison sunt: metastazele corticosuprarenale bilaterale, histoplasmoza sau alte micoze.

8. HIPERFUNCŢIA CORTICOSUPRARENALĂ

Este de trei tipuri:

a) Hiperproducţie de glucocorticoizi: sindromul Cushing

b) Hiperproducţie de androgeni: sindromul adrenogenital

c) Hiperproducţie de mineralocorticoizi: aldosteronismul.

a) SINDROMUL CUSHING

Reprezintă o hiperproducţie de glucocorticoizi cu următoarele caractere clinice: adipozitate la nivelul trunchiului, faţă în lună plină, striuri cutanate (pe abdomen), hipertensiune, facultativ diabet zaharat, scăderea forţei musculare, osteoporoză.

Cauzele sindromului Cushing sunt:

1. Perturbări ale mecanismului releasing-factorilor hipotalamici: cortizolul nu mai inhibă secreţia de releasing factor corticotrop; în consecinţă se produce mai mult ACTH hipofizar care stimulează corticosuprarenala unde *determină hiperplazie*. În hipofiză găsim o înmulţire a celulelor care produc ACTH. Cu timpul aceste celule ACTH - secretante se epuizează şi prezintă leziuni degenerative: degranulare şi depunere de hialin în citoplasmă (celule Crooke).

2. Un adenom care produce ACTH situat în hipofiza anterioară (aşa-zisul "adenom bazofil"). Hiperproducţia de ACTH determină hiperplazia corticosuprarenală.

3. Tumoră uni sau bilaterală autonomă a corticosuprarenalei cu hiperproducţie de glucocorticoizi care blochează secreţia de ACTH. Restul de ţesut suprarenal peritumoral sau suprarenala controlaterală, în caz de tumoră unilaterală, apar atrofiate. O formă specială este *hiperplazia micronodulară* (noduli de câţiva mm) bilaterală a suprarenalelor, care de asemenea poate determina sindromul Cushing.

4. Tumori care secretă ACTH, situate în afara hipofizei, de exemplu: carcinomul pulmonar microcelular, timomul sau carcinomul de pancreas duc prin secreţia de ACTH la apariţia hiperplaziei corticosuprarenale şi la sindrom Cushing (sindrom endocrin paraneoplazic).

5. Administrarea în exces de preparate medicamentoase care conţin hormoni corticosuprarenali (Cushing iatrogen).

Cel puţin 75% din cazurile de sindrom Cushing sunt date de hiperplazia bilaterală a corticosuprarenalei. În prezent, terapia de elecţie este suprarenalectomia bilaterală, ceea ce însp poate determina uneori apariţia unei tumori hipeplaziogene în hipofiza anterioară care produce ACTH (aşa-zisa tumoră Nelson). Aproximativ 15% din cazurile de sindrom Cushing sunt date de o tumoră a corticosuprarenalei.

Scanned with OKEN Scanner

Microscopic, atât în hiperplaziile cât şi în adenomul corticosuprarenal se observă o lărgire a zonei fasciculate constituită din celule spongiocitare bogate în lipide. Mai rar, sindromul Cushing este dat de un carcinom corticosuprarenal.

b) **SINDROMUL ADRENOGENITAL (SAG)**

Reprezintă o producţie crescută de hormoni androgeni, care la sexul feminin determină virilizarea iar la băieţi apariţia pubertăţii precoce.

SAG congenital este o perturbare ereditară a biosintezei hormonilor steroizi datorită unor defecte enzimatice; cel mai des se constată defectul enzimei 21-hidroxilază.

În formele grave apare o insuficienţă suprarenală severă datorită scăderii hormonilor mineralocorticoizi cu instalarea "sindromului de pierdere de sare".

Macroscopic, în SAG congenital, suprarenala este mult mărită cu aspect plicaturat, "cerebriform", datorită asemănării cu circumvoluţiile cerebrale. Microscopic se observă celule mici (corespunzând tipului reticular compact) lipsit de lipide.

SAG dobândit se întâlneşte în tumorile corticosuprarenele (adenoame şi carcinoame) care secretă mari cantităţi de androgeni. La băieţi apare pubertatea precoce; la fetiţe, dar şi la femeia adultă, se instalează semne de virilizare: hipertrofia clitorisului, barbă, mustăţi, chelie, voce groasă. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu o tumoră de ovar care secretă androgeni.

c) **ALDOSTERONISMUL**

Hiperproducţia de *mineralocorticoizi* determină apariţia aldosteronismului primar sau secundar.

1. Aldosteronismul primar (sindromul Conn)
   a) tumori corticosuprarenale care produc aldosteron
   b) hiperplazie micronodulară bilaterală
2. Aldosteronism prin perturbarea sistemului renină-angiotensină
   a) în stenoza arterei renale
   b) în sindromul Schwarz-Bartter (secreţie scăzută de hormon antidiuretic)
3. Hiperproducţie de mineralocorticoizi prin defect al 17 alfa-hidroxilazei
4. Aldosteronismul secundar în: insuficienţă cardiacă, edeme, ciroză hepatică.

Sindromul descris de Conn (aldosteronismul primar) se caracterizează prin: hipertensiune, alcaloză hipokaliemică, scăderea forţei musculare, hiperproducţie de aldosteron. Este produs de obicei de un adenom, rareori de un carcinom corticosuprarenal. Microscopic se găsesc (în adenom) celule mari, încărcate cu lipide.

II. *MEDULOSUPRARENALA*

Hormonii medulosuprarenali, adrenalina şi noradrenalina, sunt catecolamine. Noradrenalina este şi substanţa intermediară din sistemul nervos simpatic. Adrenalina este formată în suprarenală şi în tot sistemul nervos

Scanned with OKEN Scanner

simpatic; noradrenalina este formată numai în suprarenală şi în paraganglioni. Ambii hormoni cresc tensiunea arterială.

TUMORILE MEDULOSUPRARENALEI

Reprezintă cele mai importante afecţiuni ale medulo-suprarenalei. Constau fie din celule nediferenţiate ale neuro-ectodermului - neuroblaste - fie din celule diferenţiate - feocromocite sau celule ganglionare simpatice. Din această cauză deosebim: neuroblastoame (sau simpaticoblastoame), feocromocitoame şi ganglioneurocitoame.

a) **Neuroblastomul**

Apare în special la copii, 60% sub 3 ani. Poate proveni şi din ţesutul paraganglionar extrasuprarenal. Macroscopic: tumori mari (80 - 150 g), încapsulate, cu necroze şi calcificări (vizibile la examenul radiologic!). Microscopic, celulele sunt mici, cu limită citoplasmatică neprecisă, *aranjate în rozete.* Pot apare forme de trecere spre celule nervoase mature *(ganglioneuroblastom).*

Tumorile nediferenţiate sunt maligne dând metastaze în ganglionii limfatici, ficat, schelet şi piele. (Neuroblastom cu metastaze hepatice: "tip Pepper", cu metastaze osoase: "tip Hutchinson"). În rare cazuri, celulele tumorale se maturizează şi tumora se vindecă spontan.

b) **Feocromocitomul**

Se localizează aproape totdeauna în medulosuprarenală, excepţional în paraganglioni. Macroscopic, mărimea variază de la 2 g la 3000 g. Majoritatea sunt cât o prună, bine încapsulate. La secţiune sunt cenuşiu-palide sau cenuşiu-brune, adesea cu necroze şi hemoragii. După tratarea cu soluţie de bicromat de K, ţesutul tumoral se colorează în cafeniu închis ("cromafinitate"). Microscopic, celulele tumorale sunt mari, fin granulare sau vacuolizate. Între complexele de celule tumorale se găsesc numeroase capilare. Granulaţiile intracitoplasmatice se colorează în brun după tratare cu soluţie de bicromat de K sau iodat de K. Feocromocitomul este benign histologic, dar *nu* şi biologic. Circa 2,5% din cazuri sunt maligne, dând metastaze. Feocromocitomul elaborează noradrenalină şi/sau adrenalină care se elimină intermitent, ducând la creşteri paroxistice ale tensiunii arteriale, extrem de periculoase pentru bolnav. După operaţie, tensiunea revine la normal. Prin urină se elimină cantităţi mari de metaboliţi ai catecolaminelor, ceea ce reprezintă un semn important de diagnostic.

G. SISTEMUL ENDOCRIN DIFUZ (SISTEMUL APUD)

Din acest sistem fac parte celule cu caractere endocrine speciale răspândite difuz în organism, în organe neendocrine, în special în mucoasa tubului digestiv. Aceste celule se caracterizează prin următoarele proprietăţi: au un conţinut bogat în amine, captează precursorii aminelor, conţin aminoacid decarboxilază, elaborează hormoni polipeptidici. Din punct de vedere

Scanned with OKEN Scanner

morfologic celulele sistemului APUD prezintă granulaţii secretorii specifice care conţin hormoni ce pot fi evidenţiaţi prin metode imunohistochimice.

Denumirea de sistem APUD reprezintă prescurtarea termenului: Amine content, Amine Precursors-Uptake, Aminoacid-Decarboxylase.

În prezent s-au descoperit numeroase celule APUD, dintre care cele mai importante sunt reprezentate în tabelul de mai jos.

TIP CELULAR	HORMON ELABORAT
Insulele pancreatice	
celula B	Insulină
celula A	Glucagon
celula D	Gastrină
Tiroidă	
celula C	Calcitonină
Stomac	
celula G	Gastrină
celula A	Enteroglucagon
Duoden	
celula S	Secretină

Cele mai frecvente leziuni ale sistemului APUD sunt tumorile, denumite şi "APUDOME". Printre cele mai importante sindrome clinice produse de apudome menţionăm:

1. **Sindromul Zollinger-Ellison** se caracterizează prin tumori producătoare de gastrină (gastrinoame) situate în pancreas (cel mai frecvent) dar şi în stomac sau duoden. Majoritatea gastrinoamelor sunt considerate maligne. Hipersecreţia de gastrină determină o creştere a acidităţii gastrice cu apariţia ulcerelor gastroduodenale, rezistente la tratament.

2. **Sindromul Verner-Morrison** apare datorită unor tumori pancreatice care produc peptide vasoactive intestinale. Clinic se caracterizează prin diaree apoasă, hipokaliemie şi aclorhidrie.

3. **Adenopatia endocrină multiplă** se caracterizează prin prezenţa mai multor adenoame şi hiperplazii ale celulelor APUD la acelaşi bolnav, de exemplu tumori pancreatice (cu sindrom Zollinger-Ellison), asociate cu adenoame paratiroidiene, tiroidiene, hipofizare şi corticosuprarenale; sau asocierea între carcinomul medular al tiroidei şi feocromocitom.

4. **Sindroamele paraneoplazice** sunt produse de polipeptidele secretate de diverse tumori maligne în special bronho-pulmonare, timice sau pancreatice. Cel mai des este secretat ACTH (ectopic) care determină sindromul Cushing.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XVII

APARATUL LOCOMOTOR

A. OASELE

I. *TULBURĂRI DE DEZVOLTARE*

a) **Condrodisplazia** reprezintă o perturbare a *osificării encondrale.* Microscopic se observă o îngustare a zonei condroide de creştere. Deoarece osificarea pericondrală nu este modificată, epifizele apar mult îngroşate. În consecinţă, oasele sunt scurte, groase şi deformate. Rezultă indivizi cu extremităţi scurte şi groase (nanismul neproporţional), cu inteligenţă normală (pitici de circ). Deoarece baza craniului (care se osifică encondral) este prea scurtă, dorsul nasului apare turtit (nas în şa).

b) **Sindromul Marfan** se caracterizează printr-o creştere excesivă a oaselor lungi, adesea asociată cu arahnodactilie (degete lungi şi subţiri ca extremităţile păianjenului). Datorită creşterii oaselor, indivizii sunt foarte înalţi, cu extremităţi foarte lungi. Pe lângă modificările de creştere se găseşte o perturbare generală a ţesutului conjunctiv cu hiperextensia articulaţiilor, luxaţia cristalinului şi scăderea rezistenţei ţesutului elastic care poate duce la ruptura aortei.

c) **Osteogeneza imperfectă** este o afecţiune ereditară cu perturbarea generală a ţesutului conjunctiv. Se deosebesc două forme: 1. o formă congenitală cu fracturi multiple, intrauterină şi 2. o formă tardivă cu fracturi şi calus disproporţionat de mare ducând la deformări osoase, sclere albastre (datorită faptului că sunt subţiri) şi dezvoltare incompletă a dinţilor.

d) **Displazia fibroasă** (Jeffé-Lichtenstein) este de asemenea o afecţiune ereditară localizată la anumite zone în spongioasa diafizelor. În aceste zone din diafize, apare în perioada de creştere (5 - 18 ani), în locul unei spongioase normale, un ţesut conjunctiv, primitiv, nediferenţiat, bogat în celule. Rezultă modificări osoase, de exemplu asimetrie facială în leziunea unilaterală a maxilarelor, fracturi şi deformări osoase.

e) **Osteopetroza** (Albers-Schönberg) este o hiperostoză difuză cu diminuarea lumenului canalului medular, ceea ce dă după şlefuirea suprafeţei osului aspectul denumit *boala marmorată a oaselor.* Se datorează unei insuficienţe a osteoclastelor, cu scăderea resorbţiei osoase. Duce la anemie prin atrofia măduvei osoase.

II. *TULBURĂRI CIRCULATORII*

a) **HEMORAGII**

Apar în fracturi. Microfracturi multiple se găsesc în scorbutul infantil. Deficitul în vitamină C determină pe lângă hemoragii, o perturbare a condro-

Scanned with OKEN Scanner

blastelor din metafize, ceea ce duce la lipsa de osificare a matricei cartilaginoase şi la tulburări de statică şi motilitate.

b) **INFARCTUL OSOS**

Rezultă prin obliterarea unui ram arterial osos, având ca urmare o necroză osoasă în special la nivelul măduvei. Localizarea epifizară în articulaţia şoldului atrage apariţia coxartrozei. Cauzele infarctelor osoase sunt: trombozele, tromboemboliile şi arteritele, de exemplu în endarterita obliterantă şi panarterită. Infarcte osoase multiple se găsesc în boala chesonierilor, datorită bulelor de gaz care determină ocluzii arteriale.

Infarcte osoase se pot întâlni şi după terapie cu cortizon (fără o explicaţie plauzibilă).

III. *NECROZE OSOASE ASEPTICE*

Apar datorită tulburărilor circulatorii locale, prin mici traumatisme sau infecţii bacteriene uşoare. Dintre acestea menţionăm:

1. **Boala Calvé-Legg-Perthes:** necroza parţială sau totală a capului femural constituită în perioada de creştere maximă. Duce la deformări ale capului femural şi la artroză deformantă a şoldului.
2. **Boala Köhler:** necroza osului navicular al piciorului.
3. **Boala Osgood-Schlatter:** necroza tuberozităţii tibiei (fără semnificaţie clinică importantă).

IV. *TULBURĂRI METABOLICE*

a) **ATROFII (OSTEOPOROZE)**

Apar fie prin diminuarea activităţii osteoblastelor sau prin creşterea activităţii osteoclastelor.

1. **Atrofia senilă** apare datorită diminuării aportului de proteine şi calciu, ducând la scăderea funcţiei osteoblastelor. Rezultă astfel *osteoporoza* adică subţierea corticalei şi a traveelor spongioasei, urmată de mărirea spaţiului medular. Explică frecvenţa mai mare a fracturilor la bătrâni.
2. **Osteoporoza juvenilă:** deformarea biconcavă a corpurilor vertebrale, ca urmare a diminuării ţesutului osos.
3. **Osteoporoza steroidă** se constată în boala Cushing şi după terapie cu ACTH. Se localizează la coloană şi la baza craniului. Determină fracturi spontane şi deformări ale coloanei. La copii poate duce la nanism. Cauza rezidă în acţiunea antianabolică (contrară încorporării de proteine) şi catabolică (prin eliminarea proteinelor) a glucocorticoizilor.
4. **Atrofia de inactivitate**: la membrele paralizate sau menţinute mult timp în aparate gipsate apar decalcifieri. Arhitectura şi modelarea osului depind de funcţia şi încărcătura (sarcina) osului.

b) **RAHITISMUL ŞI OSTEOMALACIA**

1. **Rahitismul** este o afecţiune a copilăriei, lezând oasele în creştere. Cauza este absenţa vitaminei D, ceea ce atrage oprirea procesului de osificare.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile morfologice sunt localizate în zonele de creştere osoasă. Deoarece osteoidul format de osteoblaste nu se calcifică, apar următoarele modificări: 1. zona epifizară se îngroaşă; 2. zona de calcificare lipseşte sau are un traseu neregulat; 3. vascularizaţia este exagerată; 4. la exteriorul oaselor are loc o depunere marcată de osteoid.

Microscopic, se găseşte o mărire a cartilagiului de creştere, absenţa calcificării şi creşterea cantităţii de osteoid.

Clinic, se constată extremităţi îngroşate şi încurbate (picioare în O sau X). La graniţa între cartilagii şi os de la nivelul coastelor apar proeminenţe (mătănii costale). Datorită consistenţei scăzute a coloanei vertebrale apar cifoscolioze. Sternul este proiectat înainte (stern în carenă). La craniu se constată deformări (osteofite) dând "craniul pătrat". Oasele parietale şi occipitale sunt moi şi uşor deformabile (cranio-tabes). În afara modificărilor osoase, copiii rahitici au rezistenţă mult scăzută la infecţii, prezentând în special enterite şi otite.

O altă formă de rahitism determinată genetic şi refractară la terapia cu vitamina D este datorată unei retroresorbţii crescute a fosforului în tubii renali şi unei resorbţii scăzute a calciului în intestin. În aceste cazuri, hipovitaminoza D nu reprezintă cauza primară a acestei forme de rahitism.

2. **Osteomalacia** este echivalentul rahitismului la adult. Deoarece osul nu se calcifică, rezultă benzi groase de osteoid. Cauza osteomalaciei este, ca şi în rahitism, o lipsă de vitamină D produsă prin: aport insuficient, absenţa formării de vitamina D în piele datorită expunerii insuficiente la soare, tulburării gastrointestinale cu malabsorbţie, insuficienţă renală cu hiperfosfatemie. Cu timpul, apar modificări osoase similare celor din rahitism.

c) **MODIFICĂRILE SCHELETULUI ÎN HIPERPARATIROIDISM**

În hiperparatiroidismul primar (prin adenom paratiroidian) apare o resorbţie osoasă mărită, hipercalcemie şi excreţie renală crescută de fosfor prin urină. La nivelul oaselor se constată boala Recklinghausen sau *osteodistrofia fibroasă generalizată,* care se manifestă sub două forme: 1. fibroosteoclazie difuză cu resorbţie osoasă cu localizări multiple, formare de cavităţi şi înlocuirea ţesutului osos prin ţesut conjunctiv fibros; 2. resorbţie osoasă osteoclastică în focare. Deoarece în cavităţile rezultate prin resorbţia osoasă se găsesc vase numeroas,e apar hemoragii şi depunere de hemosiderină, cu constituirea de *"tumori brune"*. Focarele de osteoclazie sunt frecvent sediul fracturilor spontane. Adesea leziunile osoase se însoţesc de nefrocalcinoză.

V. *INFLAMAŢII*

Inflamaţiile osoase debutează în măduvă sau în periost. Calea de infecţie este cel mai des hematogenă.

1. **Osteomielita acută** reprezintă în prezent o afecţiune rară. Înainte de epoca antibioticelor reprezenta o afecţiune gravă cu localizare în măduva osoasă (flegmon medular) şi difuzare spre periost.

2. **Osteomielita cronică** este urmarea unei osteomielite acute sau evoluează lent de la debut. Colecţia purulentă din măduva osoasă şi/sau

Scanned with OKEN Scanner

periost determină o necroză osoasă. Fragmentul de os necrozat (denumit *sechestru)* este înconjurat de ţesut de granulaţie. La periferia focarului inflamator apare o neoformaţie osoasă reactivă cu scleroză şi eburnare precum şi cu îngroşarea periostului. Osteomielita cronică evoluează timp îndelungat şi poate determina o amiloidoză secundară. Formele evolutive ale osteomielitei cronice sunt:

a) *ABCESUL BRODIE:* focar de inflamaţie cronică supurativă, cu localizare în centrul osului, înconjurat de scleroză. Este situat în metafiza tibială proximală.

b) *OSTEOMIELITA SCLEROZANTĂ, PLASMOCELULARĂ* este produsă de germeni cu virulenţă scăzută. Apare în special la mandibulă. Se caracterizează printr-o zonă de distrucţie osoasă, scleroză şi infiltrat inflamator bogat în plasmocite.

3. **Tuberculoza osoasă** apare în special hematogen sau, mai rar, prin extinderea unui focar TBC pulmonar la vertebre sau la coaste. Cel mai frecvent sunt lezate oasele mici spongioase şi epifizele. În tuberculoza coloanei toraco-lombare (spondilita TBC, caria vertebrală) apare o distrugere a vertebrelor şi a discului intervertebral, cu prăbuşirea corpului vertebral, în special în regiunea sa anterioară. Rezultă astfel o *gibozitate* caracteristică *(Morbul Pott).* Masa necrotic-cazeoasă se poate extinde de-a lungul muşchiului psoas până la zona inghinală (abces osifluent) sau *abces rece,* deoarece nu se însoţeşte de o reacţie inflamatorie marcată, de vecinătate. La copii, tuberculoza se poate localiza şi la nivelul diafizelor degetelor de la mâini şi picioare. Aici, determină prin distrugerea spongioasei şi osteogeneză periostală un aspect caracteristic fuziform, suflat al osului *(spina ventosa).*

4. **Luesul congenital** determină o osteocondrită sifilitică caracterizată prin îngroşarea zonei osteocondrale. Tot în cadrul luesului congenital se mai poate găsi o *periostită osifiantă* cu îngroşarea marcată a corticalei osoase situată la diafiza tibiei (tibie în iatagan). Osteomielita gomoasă, din stadiul terţiar al sifilisului la adult este cu totul excepţională.

VI. *OSTEOPATIA (OSTEITA) DEFORMANTĂ - BOALA PAGET A OSULUI*

Este o afecţiune cronică caracterizată prin osteoclazie progresivă, ducând la scăderea durităţii oaselor şi deformării consecutive. Osul preexistent este resorbit prin osteoclaste, în măduvă se dezvoltă un ţesut fibrilar bogat celular, iar osteoblastele formează os necalcificat. Oasele sunt moi, se secţionează uşor, apar curbate. Remodelarea şi formarea de os duc la o puternică îngroşare a oaselor (de exemplu a calotei craniene, bolnavilor nu le mai vine pălăria!). Osul nou format este la început necalcificat; apoi se calcifică. Traveele osoase calcificate se recunosc la nivelul liniilor cementale (dintre travee) care apar îngroşate.

Microscopic, apare o structură caracteristică, în *mozaic* rezultând din liniile cementale groase care separă traveele osoase neoformate. După maceraţie, oasele sunt mai uşoare, poroase, cu aspect de piată ponce. Boala Paget

Scanned with OKEN Scanner

evoluează cu dureri osoase. Se întâlneşte predominant la bărbaţi, după 40 de ani. În forma monoostotică este lezat un singur os (tibia, bazinul, calota craniană); în forma poliostotică, sunt lezate mai multe oase, dar niciodată scheletul în întregime.

Este important de menţionat că în circa 10% din cazurile de Paget osos poate apare o transformare malignă în oasele lezate.

VII. *TUMORILE*

În clasificarea OMS, tumorile osoase se clasifică în: 1. Tumori osteoformatoare; 2. Tumori formând cartilagiu; 3. Tumori cu celule gigante; 4. Tumori medulare; 5. Tumori vasculare; 6. Alte tumori de ţesuturi conjunctive; 7. Alte tumori; 8. Tumori secundare; 9. Leziuni pseudotumorale.

1. TUMORILE OSTEOFORMATOARE

a. **BENIGNE**

Osteomul: tumoră dură care constă din travee osoase dense sau ţesut osos spongios. Se dezvoltă la oasele craniului (frontal, etmoid, sfenoid, maxilare, orbită) şi la oasele bazinului. Deşi osteomul este o tumoră predominantă solitară, pot apare şi osteoame multiple, în asociere cu polipoza intestinală şi cu tumori ale ţesuturilor moi (Sindromul Gardner). Leziunea este asimptomatică, până ce se manifestă prin apariţia în sinusurile paranazale. Microscopic, tumora este compusă din os normal dens, matur, originar din periost.

Osteomul osteoid: tumoră unică (3 - 10 mm), roşcată. La examenul radiologic prezintă o zonă transparentă (nidus) situată în corticală sau subperiostal. Microscopic este format din ţesut osteoid bine vascularizat, delimitat de o zonă de ţesut osos. Clinic, bolnavii prezintă dureri mai accentuate noaptea.

Osteoblastomul benign: tumoră bine vascularizată, friabilă. Microscopic se găseşte ţesut osteoid şi osos trabecular, cu numeroase osteoblaste, osteoclaste şi celule gigante multinucleate. Stroma este bogat vascularizată. Nu prezintă mitoze sau atipii.

b. **MALIGNE**

Osteosarcomul (Sarcomul osteogenic) este o tumoră foarte malignă, caracterizată prin producţia de osteoid şi ţesut osos. Majoritatea osteosarcoamelor apar în metafizele oaselor lungi, predominant la femur, humerus şi tibie, dar pot leza orice os, inclusiv oasele mici ale mâniii, piciorului şi feţei. Osteosarcomul este cea mai frecventă tumoră osoasă primitivă malignă, reprezentând circa 16% dintre toate malignoamele osoase. Tumora afectează în special bărbaţii tineri între 16 - 20 de ani. Etiologia este necunoscută, dar se consideră că osteosarcomul este favorizat de o iradiere preexistentă sau leziuni osoase anterioare, de exemplu boala Paget. Rolul traumatismului sau al unei infecţii virale nu este dovedit. Clinic: în general boala debutează cu dureri şi tumefierea regiunii; masele mari tumorale duc la limitarea mişcărilor. Radiologic: se observă distrucţii osoase, cu penetrarea cortexului,

Scanned with OKEN Scanner

ridicarea periostatului *(triunghiul Codman).* Macroscopic: masa tumorală cu necroze şi hemoragii. Microscopic: există trei tipuri de osteosarcom în raport cu tipul celular predominant: osteoblastic, fibroblastic şi condroblastic. Caracteristica dominantă este prezenţa unei strome maligne care conţine osteoid şi ţesut osos. Stroma conţine celule bizare pleomorfe, cu nuclei neregulaţi şi mitoze frecvente. Lângă zonele de necroză apar frecvent celule gigante multinucleate şi calcificări. Cartilagiul malign poate apare în proporţii variabile. Prognosticul este foarte grav, supravieţuirea după 5 ani fiind de 5%.

Osteosarcomul juxtacortical (osteosarcomul periostal) are originea în periost. Se dezvoltă ca un manşon neregulat în jurul diafizelor oaselor lungi. Distrugerile osoase apar târziu. Microscopic se constată un pleomorfism şi o activitate mitotică mult mai redusă decât în osteosarcom. Prognosticul este mai bun decât în osteosarcom.

2. TUMORI PRODUCĂTOARE DE CARTILAJ

BENIGNE

Condromul poate apare solitar sau multiplu (encondroame multiple). Macroscopic: masă lobulată cartilaginoasă, bine delimitată, albicioasă, sidefie cu zone osificate sau mixoide. Microscopic: ţesut cartilaginos hialin, cu celule cartilaginoase normale. Se pot găsi zone osoase şi calcificări. Evoluţia este aproape totdeauna benignă pentru condroamele periferice (de la mâini şi picioare); condroamele situate la rădăcina membrelor pot avea o evoluţie malignă.

Condroblastomul benign este macroscopic bine delimitat, brun-cenuşiu sau hemoragic. Microscopic: celulele relativ nediferenţiate rotunjite sau poligonale de tip condroblastic şi celule gigante de tip osteoclastic dispuse într-o matrice condroidă.

MALIGNE

Condrosarcomul apare macroscopic ca o tumoră lobulată, neregulată, cu zone mixoide, putând atinge dimensiuni foarte mari. Microscopic: condrocite neoplazice cu nucleu mare, uneori dublu, hipercrom, rare mitoze. Se pot găsi zone mixomatoase cu celule stelate foarte atipice. Apare la o vârstă mai tardivă (30 - 50 de ani) şi are un prognostic mai bun decât al osteosarcomului.

3. TUMORA CU CELULE GIGANTE (OSTEOCLASTOM, TUMORA CU MIELOPLAXE)

Se localizează predominent la capetele oaselor lungi (extremitatea inferioară a femurului, superioară a tibiei şi inferioară a radiusului).

Macroscopic: tumoră moale, cărnoasă, cu zone hemoragice întinse, delimitate de o capsulă fibroasă. Microscopic se găsesc două tipuri celulare: 1. celule alungite, fibroblastice conţinând hemosiderină şi 2. celule gigante cu nuclei multipli, centrali şi citoplasmă abundentă, granulară. În funcţie de bogăţia celulară şi de polimorfia nucleară au fost stabilite trei grade de evoluţie ale osteoclastoamelor: I. tumori benigne; II. tumori de tip intemediar; III. tumori maligne.

Scanned with OKEN Scanner

4. TUMORI MEDULARE

Sarcomul Ewing (reticulosarcomul nediferenţiat al măduvei osoase) este o tumoră medulară, foarte malignă, care apare la copii şi adolescenţi. Macroscopic se constată focare multiple localizate în măduva oaselor lungi, de culoare albicioasă sau hemoragice. Microscopic se găsesc celule mici, monomorfe, cu nucleu rotund, nucleoli greu vizibili, mitoze rare, citoplasmă în cantitate redusă. Nu formează fibre de reticulină. Extensia are loc în canalul medular. Clinic prezintă dureri osoase şi febră.

Reticulosarcomul osului (Parker-Jackson) interesează oasele lungi. Macroscopic, aspectele nu sunt prea caracteristice. Microscopic se găsesc celule reticulare cu nuclei ovali şi reniformi, nucleoli evidenţi, mitoze rare. Uneori apar celule gigante. O caracteristică microscopică este prezenţa de fibrile de reticulină formate din celule reticulare. Este foarte sensibil la iradiere şi are un prognostic mai bun decât sarcomul Ewing.

Mielomul multiplu (mielomul plasmocitar) a fost descris la capitolul de patologia măduvei osoase.

5. TUMORI VASCULARE

Sunt rare. Pot apare: hemangiomul osos şi hemangiosarcomul

6. ALTE TUMORI DE ŢESUT CONJUNCTIV

Reprezintă de asemenea raritǎţi: fibromul desmoplastic, fibrosarcomul osului, mezenchimomul malign.

7. ALTE TUMORI

Cordomul: este o tumoră rară care provine din resturi de coardă dorsală şi constă din celule mari, balonizate, cu citoplasmă vacuolizată, asemănătoare celulelor vegetale (celule physalifore), cu nuclei picnotici. Citoplasma conţine granule de glicogen.

Adamantinomul (va fi descris la capitolul de patologia dinţilor).

8. TUMORI SECUNDARE (METASTAZE)

Metastazele ţesutului osos sunt mai frecvente decât tumorile osoase primitive. Metastazele osoase pot determina o neoformare osoasă cu creşterea activităţii osteoblastelor = metastaze osteoblastice. Alteori, metastazele induc distrugerea ţesutului osos = metastaze osteolitice sau osteoclastice. În metastazele osteoblastice, celulele tumorale migrate în măduvă determină iritaţia osteoblastelor cu neoformare de os; metastazele osteolitice induc o distrugere osoasă fie direct, fie prin activarea osteoclastelor. Unele carcinoame au o predilecţie pentru a da metastaze osoase: carcinomul de prostată şi de mamelă dau în special metastaze osteoblastice; carcinomul renal hipernefroid şi carcinomul tiroidian dau predominent metastaze osteoclastice. Carcinomul bronşic dă metastaze în parte indiferente faţă de ţesutul osos şi, în parte, osteolitice. Cele mai frecvente metastaze apar în scheletul axial (craniu, coloana vertebrală, oasele bazinului).

Scanned with OKEN Scanner

Metastazele osoase pot fi un semn premonitor (dureri şi fracturi spontane) care apar înainte ca tumora primitivă să producă semne caracteristice.

9. LEZIUNI PSEUDOTUMORALE

1. **Chistul osos juvenil solitar** apare în special la copii ca o zonă clară (la examenul radiologic) unică, în apropierea metafizei femurului, tibiei şi humerusului. La secţionare, chistul conţine un lichid clar, gălbui sau hemoragic, delimitat de un strat subţire de ţesut conjunctiv. În patogenie joacă rol tulburările de creştere şi traumatismele.

2. **Chistul osos anevrismal** se caracterizează printr-o formaţiune chistică multicamerală constituită din ţesut osos şi extraosos. Septurile dintre cavităţi sunt formate din ţesut conjunctiv cu celule gigante, osteoid şi ţesut osos imatur. Etiologia este neclară: traumatisme sau leziuni osoase reparative.

B. ARTICULAŢIILE

I. *ARTRITE REUMATICE*

1. **Reumatismul articular acut**

Macroscopic se observă hiperemia marcată şi edemul stratului sinovial şi a vilozităţilor articulare. Lichidul articular este tulbure, bogat în celule, cu numeroase polimorfonucleare. Microscopic se găseşte un exsudat fibrinoleucocitar pe suprafaţa articulară. Aspectul caracteristic este dat de intumescenţa fibrinoidă a substanţei fundamentale şi de leziuni asemănătoare nodulilor Aschoff. Cartilagiul articular nu prezintă modificări: reumatismul articular acut se vindecă fără distrugerea articulaţiei.

2. **Artrita reumatoidă**

Reprezintă o afecţiune inflamatorie cronică, sistemică de etiologie necunoscută, ducând la deformări articulare. Debutează la articulaţiile mici ale mâinii şi piciorului. Sunt de asemenea frecvent afectate articulaţiile corpului, cotului şi genunchii. Treptat se dezvoltă o sinovită proliferativă difuză. Membrana sinovială este înlocuită printr-o masă polipoidă de ţesut inflamator cu macrofage, limfocite şi plasmocite şi apariţia unui panus (pannus = fâşie, bandă). Cu timpul, apar aderenţe fibroase ale suprafeţelor articulare şi anchiloze fibroase.

3. **Spondilartrita anchilopoietică**
(boala Pierre Marei, Bechterev, Strümpell)

Apare în focare la nivelul coloanei vertebrale, cu anchiloză osoasă a articulaţiilor intervertebrale şi sacroiliace. În formele avansate apare aspectul tipic de "coloană de bambus".

4. **Sinovită pigmentară vilonodulară**

Este o afecţiune de cauză necunoscută caracterizată prin leziuni proliferative ale articulaţiilor şi tecilor sinoviale. Macroscopic, leziunea apare ca o tumefiere ovoidă, unică,de circa 3 cm diametrul prezentând la secţiune

Scanned with OKEN Scanner

o culoare gălbuie sau roşcat-brună, în funcţie de cantitatea de grăsime sau hemosiderină. În spaţiul articular se găsesc numeroase prelungiri viloase. Membrana sinovială este mult îngroşată. Microscopic se observă două aspecte: 1. un infiltrat inflamator cu celule mononucleare şi 2. o proliferare tumorală a ţesutului conjunctiv subsinovial. Această proliferare constă din celule fuziforme, cilindrice sau poliedrice, histiocite încărcate cu lipide şi cu pigment hemosiderinic precum şi celule gigante. Aspectul este asemănător unui histiocitom fibros.

II. *ARTRITE INFECŢIOASE*

1. Artrite cu streptococi şi stafilococi

O artrită bacteriană poate apare direct, posttraumatic sau postoperator, prin extinderea unei inflamaţii de vecinătate (muşchi, oase, burse) sau prin infecţie hematogenă. Inflamaţia articulară se poate manifesta ca: *sinovită* (cu toate formele de exsudat), *flegmon capsular* (cuprinzând toate formaţiunile capsulei articulare) şi *panartrită* (cu lezarea tuturor porţiunilor articulare). Cartilagiul poate fi distrus şi înlocuit cu ţesut cicatriceal, ducând la anchiloze.

2. Artrita gonococică

Poate apare sub două forme: 1. *precoce,* în stadiul acut al gonoreei, pe cale hematogenă; evoluează ca hidrartroză, empiem sau flegmon; 2. *tardivă* cu localizarea preferenţială la membrele inferioare, apare la câţiva ani de la infecţia, caracterizată prin sinovită limfoplasmocitară adesea cu celule gigante.

3. Artrita TBC

Apare: 1) pe cale hematogenă în tuberculoza miliară cu localizare în sinovială; 2) limfogen; 3) prin continuitate de la o infecţie de vecinătate (ganglioni TBC sau TBC osoasă). Microscopic se observă: noduli miliari, tuberculi confluenţi sau cazeificări întinse. Cartilagiul este distrus. În afară de artrita serofibrinoasă prin sinovită TBC, toate celelalte forme duc la distrugeri articulare.

III. *REUMATISMUL DEGENERATIV (ARTROZELE)*

Artroza (artropatia deformantă) reprezintă o leziune degenerativă articulară, caracterizată clinic prin durere, deformare şi limitarea mişcărilor. Anatomopatologic se găsesc leziuni focale erozive, distrugerea cartilagiului, formare de chiste şi osteofite la marginea articulaţiei. Cauzele artrozelor sunt în mare parte necunoscute. Au fost incriminaţi următorii factori: 1. Laxitatea sau destabilizarea ţesutului articular de susţinere datorită leziunilor anterioare sau vârstei; 2. traumatisme vechi, cumulative; 3. diminuarea proceselor mtabolice şi reparatorii cartilaginoase.

Microscopic, primele leziuni se observă în cartilagiu, în apropierea suprafeţei articulare, constând în modificarea substanţei fundamentale (modificarea proteoglicanilor). Cartilagiul devine moale şi se desface în fibrile

Scanned with OKEN Scanner

(degenerescenţă azbestoidă). În continuare apare tumefierea celulelor cartilaginoase, picnoză şi necroză urmată de dezintegrarea substanţei fundamentale cartilaginoase. În zonele periferice apar proliferări ale celulelor cartilaginoase (aşa-zisele condroame atipice). La zona de trecere între os şi cartilagiu se găseşte o proliferare reactivă a osului (osteofite).

a) *ARTROZA EXTREMITĂŢILOR* poate apare ca poliartroză primară idiopatică cu lezarea simetrică a articulaţiilor în special la nivelul degetelor şi deformări articulare. Artroza secundară, în special monoarticulară, se întâlneşte mai ales la articulaţiile supraîncărcate (şold = coxartroză; genunchi = gonartroză). Modificări atrofice localizate la degete, cot şi umăr se pot întâlni la muncitori care lucrează cu ciocane pneumatice.

b) *REUMATISMUL DEGENERATIV AL COLOANEI VERTEBRALE* îmbracă trei forme: 1. leziuni ale discurilor intervertebrale (discopatii, condroza sau osteocondroza intervertebrală); 2. leziunile corpurilor vertebrale (spondiloza) şi 3. leziuni ale articulaţiilor mici ale coloanei vertebrale (spondilartroza).

Discopatia este urmarea leziunilor substanţei fundamentale şi a fibrilelor conjunctive în inelul fibros şi în discul intervertebral produse de: poziţia vicioasă a corpului, microtraumatisme, leziuni de vârstă, etc. Datorită leziunilor degenerative din inelul fibros poate apare hernia discului intervertebral.

IV. *TUMORI*

Sarcomul sinovial (sinovialom): apare în tecile tendinoase, în vecinătatea articulaţiilor, cel mai des la membrele inferioare. Macroscopic, masă tumorală cenuşiu-albicioasă care se poate extinde de-a lungul planurilor musculo-fasciale până la distanţe mari de locul de formare. Se pot găsi adesea necroze şi hemoragii. microscopic, tumora are caracter *bifazic,* adică este formată din două componente citologice care reproduc etapele de diferenţiere ale celulei sinoviale. Prima componentă este reprezentată de *celule fuziforme,* asemănătoare fibroblastelor dispuse în cordoane, *separate de fante.* A doua componentă este constituită din celule *cuboidale asemănătoare celulelor epiteliale.* Uneori pot apare şi lumene glandulare conţinând *acid hialuronic.* Sinovialomul poate avea o creştere lentă, dar uneori se extinde rapid şi dă metastaze la distanţă.

Tumora cu celule gigante a articulaţiilor şi tecilor sinoviale este formată dintr-un ţesut de granulaţie cu celule fuziforme, celule gigante şi lipofage. Reprezintă o tumoră de granulaţie sau o neoformaţie pseudotumorală.

C. ŢESUTUL MUSCULAR

I. *ŢESUTUL MUSCULAR STRIAT*

a) TULBURĂRI METABOLICE

Acumularea de glicogen în sarcoplasmă se întâlneşte în glicogenoze: acumulare difuză în tipul II (Pompe) sau subsarcolemal în tipul III (Mc Ardle). În

Scanned with OKEN Scanner

septicemii şi stări toxice (de exemplu tifoidă sau difterie) se constată intumescenţă tulbure şi distrofie grasă a fibrelor musculare sau distrofie ceroasă (Zenker) cu dispariţia striaţiilor. Distrugerile întinse ale fibrelor musculare sunt înlocuite cu ţesut conjunctiv.

b) **ATROFIA ŞI HIPERTROFIA**

Diminuarea activităţii musculare determină instalarea atrofiei simple a fibrelor. În inaniţie şi senescenţă se găseşte un conţinut crescut în lipofuscină. Întreruperea influxului nervos atrage de asemenea atrofia fibrelor musculare inervate de fibele nervoase întrerupte, de exemplu în poliomielită, scleroză laterală amiotrofică şi atrofia musculaturii spinale.

c) **DISTROFIA MUSCULARĂ PROGRESIVĂ**

Apare sub 3 forme: 1. Forma Duchenne, legată de cromozomul X, debutează precoce, evoluţie în 15 - 20 ani, localizarea predominant la muşchii centurii pelvine şi scapulare; 2. Forma facio-scapulo-humerală, autosomal dominantă, debutează mai târziu şi evoluează mai puţin grav ca forma 1; 3. Forma cu localizare la centurile musculare ale membrelor. În distrofia musculară progresivă apare cu timpul o hiperplazie a ţesutului conjunctiv şi lipomatos interstiţial (transformare liposclerotică) care acoperă musculatura (pseudohipertrofia).

d) **INFLAMAŢII (MIOZITE)**

Miozitele se asociază, în funcţie de intensitatea inflamaţiei, de leziuni ale fibrelor musculare până la necroză. Miozitele purulente se pot găsi în plăgi suprainfectate. În cazul asocierii cu germenii gangrenei gazoase apar bule de gaz şi distrugeri masive musculare (flegmonul gazos). O infiltrare inflamatorie nepurulentă, cu edem şi limfoplasmocite se găseşte în infestarea cu trichinela (miozita din trichinoză).

În unele miozite se găseşte o metaplazie osoasă a ţesutului muscular lezat *(miozita osifiantă).*

e) **TUMORI**

Rabdomioamele musculaturii scheletice sunt excepţionale. Rabdomioamele miocardului, cu încărcarea glicogenică a celulelor se găsesc în scleroza tuberculoasă. *Rabdomiosarcoamele* sunt mai frecvente la copii. Au un prognostic foarte grav. Sunt localizate mai ales la cap şi gât (de exemplu în orbită) sau în sistemul urogenital. La adult, rabdomiosarcoamele sunt mai frecvente la musculatura trunchiului şi membeelor.

Hipertrofia pseudotumorală a ţesutului conjunctiv la nivelul muşchiului sterno-cleido-mastoidian *(fibromatoza gâtului)* este cauza gâtului strâmb congenital (torticolis congenital).

II. *ŢESUTUL MUSCULAR NETED*

În musculatura netedă, fenomenele de atrofie şi hieprtrofie sunt mult mai puţin evidente decât în musculatura striată. Hiperplazia este însă mai frecventă decât la musculatura striată.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XVIII

PATOLOGIE CUTANATĂ

AFECŢIUNI CUTANATE COMUNE

A. **Acneea vulgară** este o reacţie inflamatorie a aparatului pilosebaceu.

1. Etiologic, este implicată o participare genetică, o dietă inadecvată, un mod impropriu de a menţine curăţenia corporală, stress-ul. Aproximativ 60 - 70% din femeile afectate prezintă o exacerbare înaintea menstruaţiei.

2. Clinic, acneea apare egal la ambele sexe, predominant între 14 şi 19 ani. Afectează în special faţa, gâtul, regiunea superioară a toracelui, care sunt mai bogate în foliculi sebacei. Leziunea iniţială este formată din *comedoane*. Leziunile complicate sunt reprezentate de papule, pustule, noduli şi chiste, care în final se cicatrizează.

3. Patologie şi patogeneză: în adolescenţă, gladele sebacee devin mai hiperplaziate şi concomitent se măreşte descuamarea de cheratină. Se formează un dop de cheratină determinând acumularea de material sebaceu. Foliculul se destinde în partea sa inferioară şi în final se rupe în dermul din jur, unde determină o intensă reacţie inflamatorie. Este implicat şi rolul unui microb anaerob, Corynebacterium acnes.

B. **Acnea rosacea:** afectează şi marginile feţei, acolo unde sunt prezenţi foliculi piloşi şi glande sebacee. O formă cunoscută ca *rinofima* apare predominant la bărbaţi, constând dintr-o hiperplazie sebacee difuză a tegumentelor nazale cu apariţia unui nas caracteristic mărit şi bulbucat. Microscopic, leziunea este caracterizată prin edem, talangiectazii şi inflamaţii în derm în jurul foliculului şi a capilarelor. Frecvent apare o reacţie granulomatoasă cu epitelioide şi celule gigante.

C. **Miliaria** este o afecţiune a glandelor ecrine (sudoripare). Există două forme: miliaria cristalină şi miliaria rubra. Ambele tipuri apar după transpiraţii excesive în zonele corpului unde se găseşte şi o obstrucţie a canalelor sudoripare dermice. Ambele tipuri rezultă prin obstrucţia porilor pordusă prin dopuri de cheratină.

Histopatologic, în miliaria cristalină se formează vezicule în interiorul sau dedesubtul stratului cornos, ca rezultat al ruperii canalelor sudoripare. În miliaria rubra, veziculele spongiocitare se găsesc în stratul malpighian. În jurul veziculelor şi în derm apare un infiltrat inflamator.

D. **Psoriazis** este o afecţiune afectând 1 - 2% din populaţia albă. Bărbaţii în a treia decadă sunt mai frecvent afectaţi. Afecţiunea este determinată genetic şi reprezintă probabil o trăsătură autosomal dominantă cu penetrare incompletă. Clinic, psoriazisul este o afecţiune cutanată recurentă care

Scanned with OKEN Scanner

prezintă fie forme uşoare, fie forme întinse cu exfoliere severă. În cazurile severe se asociază artrita. Leziunile constau din plăci albicioase, reliefate, apărute predominant pe coate şi genunchi.

Anatomo-patologic, placă psoriazică se asociază cu celule epidermice, în diviziune rapidă. În mod normal, celulele epidermice au nevoie de 28 de zile spre a ascensiona din stratul bazal spre suprafaţa pielii. La bolnavul psoriatic, celulele au nevoie de 3 - 4 zile, iar două sau trei straturi de celule în diviziune sunt prezente în epiderm. Epidermul prezintă o acantoză marcată. Dermul este foarte vascularizat, încât sângerează foarte uşor *(semnul lui Auspitz)*. Un alt semn caracteristic al psoriazisului este migrarea neutrofilelor în epiderm, ceea ce duce la formarea de abcese *(abcese Munro)*.

E. **Dermatita seboreică:** este o leziune eritematoasă care poate fi localizată sau generalizată. Clinic, se constată zone roşcat-brune, bine delimitate, acoperite cu scaune fine gălbui. Histopatologic, stratul cornos prezintă zone de parakeratoză conţinând uneori rare leucocite picnotice. Mai pot fi prezentate acantoza moderată, spongioza şi un discret infiltrat inflamator cronic în derm.

F. **Dermatita de contact:** apare prin contactul pielii cu un agent alergizant sau cu un iritant cutanat primitiv: 1. *Dermatita acută de contact* se caracterizează prin vezicule sau bule, separate prin septuri conjunctive fine. Veziculele şi bulele conţin limfocite, eozinofile, neutrofile şi celule epidermice dezintegrate. Dermul superior prezintă dilataţii vasculare, edem şi inflamaţie; 2. *Dermatita subacută de contact* se caracterizează prin spongioză, mici vezicule, abundent infiltrat inflamator, acantoza moderată epidermică, grade variabile de parakeratoză; 3. *Dermatita cronică de contact* prezintă uşor edem în epiderm cu acantoză şi infiltrat inflamator cronic în derm.

PERTURBĂRILE PRODUCŢIEI DE CHERATINĂ

A. **Cornul cutanat** este o proeminenţă de cheratină de circa 1 cm care apare pe orice proliferare papilară. Microscopic, este compus dintr-un strat cornos îngroşat cu zone de parakeratoză.

B. **Veruci**

1. Veruca vulgară (comună) este o formaţiune proeminentă, circumscrisă, dură. Sediul cel mai frecvent este reprezentat de degete, dar veruci pot apare şi pe mucoasa bucală ca şi pe organele genitale.

Etiologie: virusul papilomului uman, care poate fi prezent în nucleii celulelor vacuolate din stratul granular şi din stratul Malpighi.

Microscopic: acantoza, papilomatoza, hiperkeratoza. Stratul granular prezintă modificări vacuolare cu clarificarea citoplasmei. Stratul bazal este intact. Incluzii intracitoplasmatice apar în 25% din cazuri. Dermul este indemn.

2. Veruca plană este o formaţiune uşor proeminentă. Apare pe faţă. Poate fi multiplă.

3. Veruca plantară este localizată pe talpă.

Scanned with OKEN Scanner

4. Molluscum contagiosum se caracterizează prin mici papule de 2 - 4 mm, în formă de dom, de aspect multiplu. Microscopic, invaginări ale epidermului; celulele epidermice conţin incluzii intracitoplasmatice mari. Este produs de o infecţie cu poxvirusuri.

5. Condiloma acuminata: noduli verucoşi moi, care fuzionează formând mase conopidiforme în regiunea ano-genitală. Este produs de virusul papiloma şi poate fi transmis pe cale sexuală. Macroscopic: suprafaţa este vălurită şi acoperită de un strat uşor îngroşat, parakeratozic. Microscopic: acantoză marcată precum şi celule epiteliale, vacuolizate, cu citoplasmă clară şi nuclei hipercromi (koilocite). În derm se poate găsi inflamaţie.

C. **Keratoza seboreică** (veruca senilă, papilomul bazo-celular). Apare pe trunchi, faţă, braţe, la oamenii în vârstă. Leziunea are caracter multiplu, dar poate fi şi izolată. Clinic: veruci uşor reliefate, brune, de la câţiva mm la mai mulţi cm. Microscopic: hiperkeratoză, acantoză, papilomatoză. Melanina poate fi prezentă în cantităţi variabile în epiderm. Printre celulele epiteliale se găsesc incluzii chistice cu material cornos.

D. **Keratoza actinică (solară):** zone eritematoase şi plăci care apar pe faţă, dorsul mâniii şi antebraţe, la indivizii ceva mai în vârstă, în urma expunerii prelungite la soare. De obicei leziunea măsoară sub 1 cm.

Macroscopic: formaţiune dură, uscată, dermică aderentă la o bază eritematoasă. Microscopic: hiperkeratoză, acantoză, papilomatoză. Celulele epidermice sunt displazice şi apar dezordonat dispuse, cu nuclei hipercromatici. Porţiunea superioară a dermului prezintă o degenerescenţă bazofilă a colagenului (elastoza solară) şi o inflamaţie cronică marcată, cu numeroase limfocite. Deşi leziunea nu este malignă, majoritatea patologiştilor o consideră ca pe o precanceroză. Se tratează prin excizie largi.

E. **Ichtioza** este o afecţiune moştenită caracterizată printr-o piele uscată datorită hiperproducţiei de cheratină şi diminuării descuamării de cheratină. Se pare că stratul de cheratină nu se descuama normal, probabil datorită unei întârzieri în dizolvarea desmozomilor din stratul cornos. Bolnavii cu ichtioză au o pierdere de apă crescută.

AFECŢIUNI BULOASE

A. **Consideraţii generale:** acest grup de afecţiuni se caracterizează prin prezenţa de vezicule sau bule.

Leziunea poate apare prin distrugerea celulelor individuale sau a conexiunilor intracelulare. Atunci când traumatismul determină ruperea cheratinocitelor în interiorul epidermului, acumularea de lichid duce la formarea unei bule. O bulă poate rezulta şi prin separarea epidermului de derm.

B. **Herpesul simplu** este o infecţie virală care determină necroza celulelor epiteliale, ducând la formarea de bule.

Herpesul labial apare pe buze. Este precedat de senzaţie de arsură şi hiperestezie. Poate fi însoţit de febră (Herpesul febril). Veziculele pot apare în asociere cu traumatismul, expunerea la soare sau menstruaţia. Vindecarea

Scanned with OKEN Scanner

poate fi spontană în 1 - 2 săptămâni, deşi afecţiunea poate deveni cronică cu frecvente recurenţe.

C. **Pemfigoidul bulos** apare la oamenii în vârstă (peste 60 de ani). Este considerată o boală autoimună.

Clinic: bolnavii prezintă bule numeroase. Leziunea debutează cu un eritem care evoluează ca o bulă sub tensiune, dar care nu se rupe cu uşurinţă. Microscopic: apar multiple bule la joncţiunea dermo-epidermică, acoperite în întregime de epiderm. Nu există acantoliză, bulele conţinând numai celule inflamatorii, predominant eozinofile şi fibrină. La imunofluorescenţă se observă depozite de imunoglobulină G (IgG) şi complement în membrana bazală.

D. **Pemfigusul** este de asemenea o boală autoimună. Afectează bolnavii între 50 şi 70 de ani.

Clinic: apar bule pe tegumente şi pe mucoase. Frecvent apar rupturi ale bulelor. Treptat apar plăgi întinse care se suprainfectează. Totodată apar pierderi de lichide şi electroliţi. Microscopic: pemfigusul se caracterizează prin depunerea de imunoglobuline şi complement în spaţiul intercelular epidermic, ceea ce duce la formarea de bule intraepidermice. Separarea celulelor are loc deasupra stratului bazal, lăsând intact stratul de celule bazale. Bulele conţin numeroase keratinocite acantolitice.

E. **Pemfigusul vulgar** apare la bolnavi de 40 - 60 de ani, din care 60% sunt evrei. Leziunea este prezentă la nivelul gurii. Este vorba de o etiologie imunologică, bolnavii având anticorpi antiepidermici.

F. **Dermatita herpetiformă.** Clinic: grupe de mici papule şi vezicule escoriate care apar simetric. Suprafaţele de extensie ale extremităţilor sunt sediul preferat. Mucoasa orală nu este afectată. Afecţiunea poate apare în cursul sarcinii şi dispare odată cu terminarea sarcinii. Microscopic: trăsătura predominentă este prezenţa neutrofilelor şi a eozinofilelor în vârful papilelor şi în veziculele subepidermice. La imunofluorescenţă se observă depozite granulare de IgA în papilele dermice.

G. **Eritemul multiform (Sindromul Stevens-Johnson)** reprezintă o dermatoză auto-limitantă, cu caracter alergic. Are tendinţa la recidivă.

Clinic: leziunile pot fi multiple şi răspândite sau localizate. Constau din: macule, papule, vezicule şi bule. Un aspect frecvent este "leziunea iris", o papulă cu extensie periferică şi clivaj central. În cazurile severe debutează abrupt cu febră mare, prostrare şi extensia erupţiei buloase pe tegumente şi mucoase. Microscopic, se observă bule în subepiderm care conţin fibrina, eozinofile, limfocite şi neutrofile. Dermul conţine un infiltrat inflamator variabil în intensitate, paralel cu severitatea manifestărilor clinice.

H. **Epidermoliza buloasă** este o boală congenitală transmisă autosomal recesiv. Este o afecţiune rară (1 la 300 000 de naşteri). Bolnavii sunt lipsiţi de fibrile de ancorare, încât prezintă bule în zonele în care apar traumatisme ca: abdomen, genunchi, coate, mâini, picioare.

I. **Impetigo** este o afecţiune inflamatorie a copilului, produsă de stafilococi şi streptococi. Debutează cu macule eritematoase care progresează spre pustule pline cu puroi. Când impetigo este produs de streptococi, poate fi sursa unei glomerulonefrite.

Scanned with OKEN Scanner

INFECŢII

A. INFECŢII BACTERIENE

1. **Hidradenita supurativă:** infecţie cronică produsă de stafilococi sau streptococi, care pătrund prin foliculii piloşi şi se răspândesc în glandele sudoripare apocrine. Leziunea începe ca un nodul subcutanat roşu în axilă sau în regiunea ano-genitală. La sfârşit, nodulii devin aglomeraţi formând benzi proeminente, supurative, dure, cu drenarea materialului purulent. În final, rezultă cicatrici difuze.

2. **Lepra** este o afecţiune cu evoluţie lentă produsă de Mycobacterium leprae. Deşi debutează la nivelul pielii şi a nervilor periferici, bacilii se pot găsi în organele parenchimatoase. Tipic, bolnavul prezintă hipoestezie şi papule hipopigmentate pe faţă, urechi, nas, gât şi trunchi.

a) În *FORMA LEPROMATOASĂ*, apărarea gazdei este inadecvată, permiţând o multiplicare bacteriană necontrolată. În derm se găsesc infiltrate inflamatorii cu celule histiocitare spumoase, pline cu bacili.

b) În *FORMA TUBERCULOIDĂ,* rezistenţa la infecţie este puternică aşa că apar granuloame epitelioide fără bacili.

3. **Tuberculoza pielii (lupusul vulgar)**. Clinic, leziunile sunt mai frecvente pe faţă, constând in pete bine demarcate, roşu-brun. Microscopic: tuberculii compuşi din celule epitelioide şi gigante, dar fără cazeificare. Porţiunea superioară a dermului poate prezenta infiltrat inflamator întins, care se poate extinde în subcutis, distrugând anexele cutanate.

B. INFECŢII FUNGICE

1. **Moniliaza (candidiaza)**. Clinic, leziunea primară este o pustulă în zonele cutaneo-mucoase, sub formă de pete albicioase, confluente, cu margini eritematoase. Microscopic, microorganismul este prezent în stratul cornos dar poate infiltra şi ţesuturile adiacente. Constă din micelii înmugurite şi spori ovoizi.

2. **Tinea (dermatophytosis)**: este cea mai importantă infecţie fungică.

a) Tinea pedis (tinea piciorului şi a mâinii) este produsă de trychophiton rubrum. Leziunea se prezintă ca maceraţii între şi sub degete, placarde eritematoase şi erupţie veziculară pe palme şi plante.

b) Tinea cruris, produsă de T. rubrum. Produce zone eritematoase pe scrot şi pe partea internă a coapsei.

c) Tinea capitis apare predominant la copil; afectează părul, care tinde să cadă.

d) Tinea barbae, caracterizată prin inflamaţia zonelor de pe faţă şi gât, este produsă de T. tonsurans.

e) Tinea versicolor, produsă de Pityrosporon orbicularae, afectează prdominant trunchiul cu apariţia de zone de decolorare brune.

3. **Alte infecţii fungice:** sporatricoza, micetomul, nocardioza, pot afecta tegumentele, dând şi infecţii sistemice.

Scanned with OKEN Scanner

LEZIUNI PIGMENTARE NEMALIGNE

Nevul nevocitic: neoplasm benign, compus din celule nevice şi melanocite. Leziunea poate fi aplatizată, papilomatoasă sau pediculată cu hiperpigmentare şi păr.

Microscopic, se constată trei aspecte: 1. *Nevul intraepidermic:* dermul superficial prezintă cuiburi şi cordoane de celule nevice, unele conţinând cantităţi variabile de melanină. În dermul inferior celulele nevice sunt înconjurate de ţesut colagen. Uneori, aceste celule fuzionează, formând celulele gigante multinucleate, care apar mai frecvent în nevii maturi. Epidermul prezintă papilomatoză şi hipercheratoză sau poate apărea normal. 2. *Nevul joncţional:* celulele nevice care conţin melanina sunt aranjate în cuiburi în epidermul inferior. Pot apare şi în dermul superior, dar în cantitate minimă şi totdeauna în corelaţie cu epidermul. 3. *Nevul compus:* leziunea constă din trăsături comune celor două tipuri de mai sus. Deşi celulele nevice sunt prezente atât în derm cât şi în epiderm, ele pot predomina în derm.

Nevul albastru. Clinic: nodul moale, rotund sau oval, bine circumscris, de culoare negru-albăstrui. Apare mai ales pe trunchi faţă şi braţe, dar şi în orice alte regiuni. microscopic: leziunea interesează întregul derm, unde sunt prezente fibroblaste şi melanofage, grupate în fascicule şi extensie în stratul subcutanat. Dermul adiacent prezintă fibroza, epidermul fiind normal. Culoarea albastră se datorează depozitelor de melanină localizate profund.

Nevul Spitz (nervul fuzocelular şi cu celule epitelide).

Clinic: apare predominant la copil, sub formă de nodul solitar brun-roşcat. Microscopic, caracteristica nevului Spitz este proliferarea melanocitelor nevice, de formă fuzicelulară sau aspect epitelioid. Celulele nevice sunt prezente la joncţiunea dermo-epidermică ca şi în tot dermul. Sunt prezente incluzii eozinofilice denumite *corpi kamino* în epiderm.

TUMORILE DERMICE

A. **Granulomul piogenic.** Clinic: nodul roşu, moale, unic, uşor proeminent, cu suprafaţa netedă sau cu o ulceraţie şi cruste. Leziunea sângerează la traumatisme minore. Microscopic, leziunea este acoperită de un epiteliu turtit. Dermul conţine numeroase neocapilare cu celule endoteliale proeminenente. Stroma este edemaţiată, dar fără infiltrat inflamator.

B. **Dermatofibromul.** Clinic, nodul nedureros, predominant la extremităţi. Dimensiuni: de la câţiva mm la 1 cm. Microscopic, colagenul dermic apare ca benzi întreţesute, anastomozate. Uneori pot apare celule gigante şi macrofage spumoase. Epidermul supraiacent poate prezenta acantoză, predominant în centrul leziunii.

C. **Dermatofibromul protuberans** reprezintă o leziune proeminentă, cu creştere lentă, care se măreşte treptat, prezentându-se ca o placă indurată din care proemină noduli multipli roşii sau albăstrui. Microscopic, tumora este

Scanned with OKEN Scanner

compusă din fibroblaşti dispuşi în benzi sau vârtejuri, producând un aspect caracteristic *storiform*. Fibroblastele pot prezenta un grad de atipie cu rare mitoze. Celulele tumorale pătrund în grăsimea subcutanată şi uneori pot infiltra fascia şi muşchiul subiacent. Epidermul poate prezenta atrofie sau ulceraţie, dar nu prezintă acantoză. Prognostic: tumora are tendinţă la recidive încât este nevoie de o excizie largă, pentru a evita recidiva. Rareori poate da chiar metastaze, după mai multe recidive.

D. **Sarcomul Kaposi** apare sub patru forme clinice, toate corelate cu o anumită formă de deficit imunologic. Tumora apare multicentric şi simetric, uneori putând regresa spontan. Celula de origine este celula imatură pluripotentă endotelială din vasele sanguine şi limfatice.

Forme clinice:

a) *FORMA CLASICĂ:* este indolentă, afectează bolnavii în vârstă, în special evrei din Europa Orientală; peste 90% sunt bărbaţi.

1. Apar mici noduli şi plăci, bilateral pe plante şi membre sau pe mâini. Sarcomul Kaposi clasic este în special cutanat şi non visceral, în comparaţie cu sarcomul Kaposi asociat cu SIDA. Există totuşi o diseminare mai frecventă a sarcomului Kaposi clasic decât s-a presupus anterior. Necropsia relevă o frecvenţă mai mare a sarcomului Kaposi decât aspectul clinic. În 10% din cazurile de sarcom Kaposi clasic se asociază şi o neoplazie, limfom sau leucemie. Prognosticul este foarte bun, supravieţuirea fiind de 10 - 13 ani cu o terapie puţin agresivă.

b) *AFRICAN:* are caracter endemic şi afectează subiecţii tineri. Pot apare forme agresive ca varietatea cu *limfadenopatie* şi varietatea *fungoasă,* care produce tumori mari.

c) *TIPUL CORELAT CU IMUNOSUPRESIA.* Rareori, bolnavii imunodeprimaţi după transplant renal sau afecţiuni inflamatorii intestinale prezintă acest tip de tumoră. Dacă terapia imunosupresivă este oprită, tumora regresează.

d) *KAPOSI ASOCIAT CU SIDA.* Este un tip epidermic care apare la toate subgrupele de bolnavi, dar mai ales la homosexuali. Tumora nu reprezintă rezultatul direct al integrării virale ADN.

1. Iniţial erupţia maculopapulară apare pe piele şi mucoase, se disemineză rapid cuprinzând adesea viscerele şi limfoganglionii.

2. Evoluţia este gravă în cazurile cu SIDA, datorită în special complicaţiilor infecţioase. Prognosticul sarcomului Kaposi la bolnavii cu SIDA este în legătură mai ales cu statusul limfatic. Bolnavii cu o stare imunologică bună supravieţuiesc perioade lungi de peste 3 ani. Bolnavii cu o stare imunitară precară sucombă rapid. Regresia spontană apare în circa 4% din cazuri. Terapia cu alfa interferon dă rezultate bune, mai ales la bolnavii cu o stare imunitară satisfăcătoare.

Morfopatologic: distribuţia în organele diseminate cuprinde: capsula şi sinusurile ganglionare, mucoasa şi submucoasa tractului gastro-intestinal, septurile perivasculare din plămân. Probabil că aceste localizări reflectă asocierea cu limfaticele. Microscopic, toate formele de sarcom Kaposi sunt similare şi se constată celule relativ fuziforme (din care majoritatea sunt endoteliale). Apare o proliferare a capilarelor, dar care nu poate fi totdeauna

Scanned with OKEN Scanner

foarte evidentă, deoarece este amestecată cu stroma care este compusă din celule fuziforme. Pentru diagnostic, sunt importante: prezenţa fantelor, a hematiilor extravazate şi a hemosiderinei.

Spre deosebire de alte sarcoame, sarcomul Kaposi se datorează prezenţei leziunilor simultane, multiple, aspectului epidemic şi fenomenului de regresie. Pentru aceste motive, unii patologişti folosesc termenul de Boala Kaposi. Studii în cultură au arătat dependenţa de variaţi factori de creştere ca şi numeroase celule normale. Sarcomul Kaposi poate rezulta din aceşti factori produşi de sistemul imun. ceea ce ar putea explica şi caracterul epidemic.

E. **Angiosarcomul.** Clinic, angiosarcomul apare la faţă şi scalp la bolnavii în vârstă. Leziunea apare iniţial sub formă de plăci sau tumori multinodulare de culoare roşie, albastră sau purpurie de aspect chistic sau spongios. Microscopic, apare o proliferare de canale vasculare care infiltrează şi disecă colagenul din derm. Celulele endoteliale prezintă nuclei proeminenţi hipercromi, precum şi proliferări intraluminale. Sunt prezente infiltrate limfoide izolate.

F. **Mycosis fungoides** (limfomul cutanat) reprezintă o perturbare limfoproliferativă cu evoluţie progresivă, indoloră, cu evoluţie îndelungată, putând dura ani. Provine din celulele imunocompetente T. Clinic, boala apare ca un eritem difuz generalizat sau plăci reliefate, de formă neregulată, care frecvent prezintă ulceraţii. Microscopic, se constată o infiltrare difuză limfocitară a dermului şi într-o mai mică măsură a epidermului. Celulele neoplazice sunt de talie intermediară sau mare, cu nucleul caracteristic cerebriform. Un aspect aproape patognomonic este prezenţa în epiderm a microabceselor Pautrier (mici grupe de mononucleare înconjurate de spaţii clare, asemănătoare cu un halou).

Prognosticul: în stadii cutanate, ulceraţia leziunilor poate preceda septicemia şi moartea dar, de obicei, se ajunge la diseminare, cu invazie în ganglioni, viscere şi măduva osoasă. Mortalitatea atinge 70% în aproximativ 6 ani.

G. **Sindromul Sezary** se caracterizează printr-o eritrodermie pruriginoasă, adenopatie periferică şi prezenţa celulelor Sezary în sângele periferic.

CHISTE ŞI TUMORI ALE EPIDERMULUI

A. **Chistul de incluzie (chistul sebaceu):** leziune benignă chistică în epiderm cu creştere lentă, dură, situată intracutanat sau subcutanat. Microscopic: chist delimitat de straturi epidermice, plin cu cheratină. În momentul ruperii chistului, conţinutul se revarsă, apărând o reacţie granulomatoasă cu celule gigante de corp străin.

B. **Carcinoame:** în afara carcinoamelor primitive ale pielii pot apare şi metastaze cutanate, având ca punct de plecare în special rinichiul, plămânul şi mamela.

1. *CARCINOMUL BAZO-CELULAR:* derivă din celulele bazale ale epidermului. Este situat predominant pe pielea păroasă dar niciodată pe palme şi plante. Cele mai frecvente sedii sunt faţa şi scalpul. Tumora creşte prin extensie

Scanned with OKEN Scanner

directă şi infiltrarea structurilor adiacente dar foarte rar metastazează. Clinic, expunerea la soare sau dozele mari de raze X sunt factori favorizanţi importanţi. Carcinomul bazo-celular poate apare izolat sau multiplu, măsoară câţiva cm cu margini reliefate şi o zonă centrală ulcerată.

Microscopic, tumora este compusă din celule bazale cu nuclei ovoizi sau alungiţi şi puţină citoplasmă. Celulele bazale formează mase de întindere variabilă care infiltrează dermul. Unele mase tumorale prezintă contact cu epidermul. Periferia zonelor tumorale prezintă un aranjament în palisadă. Uneori poate apare pigmentare, calcificări sau degenerescenţă mucoidă. Ţesutul conjunctiv peritumoral prezintă modificări proliferative, cu o creştere a fibroblastelor tinere. Se poate constata o reacţie inflamatorie cronică. Deoarece celula bazală posedă o capacitate pluripotenţială, se poate diferenţia către eptieliul scuamos, fire de păr sau structurile anexiale explicând astfel multitudinea aspectelor carcinomului bazocelular.

2. *CARCINOMUL EPIDERMOID* poate apare oriunde pe piele sau pe mucoase mai ales în zonele expuse la soare, dar şi în asociere cu ulcere, cicatrici şi focare de osteomielită. Leziunea constă dintr-o ulceraţie înconjurată de o margine proeminentă şi indurată. Ulceraţia poate fi acoperită de o crustă cu o bază roşie, granulară. Microscopic, tumora este compusă din mase neregulate de celule epidermice care invadează dermul. Celulele pavimentoase pot prezenta diverse grade de anaplazie, pleomorfism cu nuclei hipercromatici. Punţile intercelulare pot fi sau nu prezente. Celulele pot suferi procesul de cheratinizare, cu formare de perle. Mitozele sunt prezente. Dermul care înconjoară tumora prezintă un proces inflamator. Prognosticul depinde de sediul leziunii. Carcinoamele care apar pe mucoase au o rată înaltă de metastazare, în timp ce tumorile care apar pe zonele expuse la soare au un prognostic mai bun şi o rată scăzută de metastazare.

C. **Melanomul malign** este cel mai malign dintre tumorile cutanate. Provine din melanocitele epidermice. Poate apare de novo sau dintr-un nev preexistent.

1. *TIPURI:* există patru tipuri de melanoame maligne: cu extindere superficială, nodular, lentigo maligna şi melanomul lentiginos acral.

a) *Tipul cu extensie superficială şi nodular* apare în orice zonă a corpului, dar mai ales pe membre, umeri, regiunea dorsală superioară. Leziunea se prezintă ca un nodul pigmentat care se măreşte treptat, înconjurat de eritem. Nodulul se poate ulcera sau poate prezenta hemoragii.

b) *Lentigo maligna* apare în special la bătrâni în zonele expuse la soare; se prezintă ca o pată pigmentată.

c) *Melanomul lentiginos acral* apare pe palme şi plante, în regiunea orală sau genitală ca o maculă pigmentată, cu un nev care poate deveni invaziv.

Anatomopatologic

a) Microscopic: tumora porneşte de la joncţiunea dermoepidermică unde se constată o vie activitate cu răspândirea celulelor atipice nevice spre intriorul dermului.

– Celulele tumorale pot prezenta modificări de formă şi mărime cu nuclei mari proeminenţi, nucleoli evidenţi şi o citoplasmă eozinofilică granulară.

Scanned with OKEN Scanner

Sunt prezente celule gigante multinucleate, bizare, gigante cu frecvente mitoze. Cantitatea de melanină şi infiltratul inflamator este variabil de la caz la caz.

– În lentigo maligna se găseşte un număr crescut de melonocite în stratul bazal al epidermului, unele prezentând atipii.

b) Melanomul malign prezintă două faze de creştere: *faza radială sau orizontală* are loc în lentigo maligna şi melanomul cu extindere superficială. *Faza verticală* sau *invazivă* se întâlneşte în toate cele patru tipuri.

c). Au fost stabilite cinci nivele de invazie:

Nivelul 1: celulele tumorale sunt limitate la epiderm.
Nivelul 2: celulele tumorale se extind în dermul papilar.
Nivelul 3: celulele tumorale umplu dermul papilar.
Nivelul 4: celulele tumorale invadează dermul reticular.
Nivelul 4: celulele tumorale invadează dermul profund.

Prognosticul depinde de tipul de melanom, nivelul de invazie şi prezenţa sau absenţa metastazelor; melanomul cu extindere superficială şi lentigo maligna au un prognostic mai bun decât tipul nodular. Melanomul nodular este varianta cea mai agresivă deoarece este diagnosticat abia după ce a invadat în profunzime.

Dintre cele cinci nivele de invazie, prognosticul cel mai bun îl au primele trei nivele. Se consideră că tumorile care măsoară mai puţin de 0,76 mm în grosime *(semnul lui Breslow)* au un prognostic foarte bun cu rare metastaze. Metastazele melanoamelor au loc iniţial în piele şi în ganglionii regionali. Mai târziu, are loc diseminarea hematogenă cu invazie viscrală difuză.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul XIX

SISTEMUL NERVOS

A. CREIERUL, MĂDUVA SPINĂRII ŞI MENINGELE

I. *MALFORMAŢII*

O mare parte din malformaţiile sistemului nervos central se datorează unei perturbări în închiderea tubului neural *(disrafii).* În cazul când se găseşte numai baza craniului care conţine doar un rudiment de creier acoperit de dura, vorbim de *anencefalie.* Lipsa de închidere a tubului neural la nivelul măduvei spinării este denumită *rahischizis:* arcurile vertebrale lipsesc total sau în parte, în acest ultim caz, fiind depărtate şi situate la acelaşi nivel cu corpul vertebral.

Rahischizis-ul poate cuprinde toată coloana vertebrală sau numai anumite porţiuni, în special regiunea lombară. În aceste zone se găsesc rudimente aplatisate din măduva spinării. Când se aglomerează lichid cefalorahidian pe partea anterioară a măduvei spinării, acesta determină proeminarea măduvei şi a leptomeningelui înapoi şi apariţia unei cavităţi chistice *(mielo/meningocel).* Când canalul medular prezintă numai o fantă acoperită de piele, vorbim de *spina bifida.* Adesea la nivelul spinei bifida se dezvoltă un chist în care pătrunde măduva spinării şi totodată se aglomerează lichid cefalorahidian (mielocistocel).

Anencefalia şi rahischizisul total nu sunt compatibile cu viaţa. Formele moderate de spina bifida se tratează chirurgical. De obicei evoluează cu tulburări ale vezicii urinare şi colonului.

II. *ATROFII GENERALIZATE ŞI SISTEMICE*

a) **Atrofia generalizată**

Odată cu vârsta se observă atrofii lent progresive ale neuronilor, concomitent cu hiperplazia ţesutului glial în neuroni se acumulează lipofuscină. Greutatea creierului diminuează, circumvoluţiile se subţiază iar şanţurile se adâncesc. Leptomeningele se îngroaşă şi iau o culoare albicios-cenuşie, tulbure. La secţiune, corticala este subţiată şi uşor gălbuie, datorită lipofuscinei.

b) **Atrofii sistemice**

Se caracterizează prin faptul că nu cuprind tot creierul (ca în atrofia de vârstă) ci numai neuronii unei anumite regiuni precum şi fascicolele de fibre

Scanned with OKEN Scanner

nervoase corespunzătoare neuronilor respectivi. Cauzele acestor modificări nu sunt cunoscute în totalitate. În unele cazuri este vorba de cauze genetice. A fost incriminată şi acţiunea unor slow-virusuri. Dintre aceste atrofii sistemice menţionăm: 1. atrofia limitată a encefalului (boala Pick) caracterizată prin leziuni atrofice ale lobilor frontali şi temporali; 2. paralizia spinală spastică cu leziuni degenerative în zona centrală şi în căile piramidale; 3. atrofia musculară spinală progresivă; 4. paralizia bulbară progresivă; 5. coreea Huntington, caracterizată prin atrofia corpului striat şi a nucleului caudat.

III. *LEZIUNI DEGENERATIVE*

Idioţia amaurotică (Tay-Sachs) este o afecţiune ereditară cu tezaurizare de gangliozide în neuroni: *leucodistrofia familială* se caracterizează prin perturbări enzimatice ale metabolismului mielinei; *encefalopatia Wernicke* apare în special la alcoolici şi se traduce printr-o distrofie spongioasă (clarificare spongioasă a ţesutului de fond, modificări nucleare în celulele gliale, degenerescenţa fibrelor nervoase); *intoxicaţia cu CO* determină leziuni necrotice în globul palid.

IV. *TULBURĂRI CIRCULATORII*

1. **Scăderea generală a debitului sanguin**

Apare în anemii sau în aglomerarea sângelui în alte teritorii în cursul colapsului. Se instalează astfel pierderea de conştiinţă, creierul fiind un organ foarte sensibil la lipsa de oxigen: după 6 minute de la oprirea circulaţiei sanguine apar modificări cerebrale ireversibile.

2. **Ramolismentul alb (encefalomalacia)**

Apare ca o consecinţă a ocluziei unui vas sau consecutiv scăderii presiunii sanguine asociată cu leziuni vasculare stenozante. Rezultă astfel o necroză ischemică. În stadiul iniţial se observă macroscopic numai un aspect palid al substanţei cenuşii, astfel că delimitarea între substanţa cenuşie şi cea albă devine neclară. După câteva zile apare *necroza de colicvaţie*. La secţionarea zonei de necroză se scurge o substanţă tulbure-lăptoasă. Microscopic se constată necroză tisulară, neuronii şi celulele gliale dispar, mielina degenerată este înglobată de celulele gliale care se încarcă cu picături de grăsime (corpi granuloşi). În locul ţesutului necrozat apare o cavitate străbătută de vase şi conţinând un lichid clar *(chist encefalomalacic)*. Peretele chistului este format din celulele gliale şi ţesutul conjunctiv. Chistele mici se vindecă prin cicatrici gliale. Sediul ramolismentelor este variabil. Focarele mici de ramolisment alb apar frecvent în talamus, nucleul lenticular şi capsula internă.

În cazul când teritoriul ncorzat prin ocluzie arterială este invadat de sânge din capilarele vecine, apare *ramolismentul hemoragic*. Evoluţia este asemănătoare cu cea a ramolismentului alb, cu diferenţa că sângele este descompus, iar hemosiderina rezultată dă o culoare brună cicatricii gliale şi

Scanned with OKEN Scanner

peretelui chistic. Remolismente hemoragice cerebrale pot apare şi prin tromboze ale venelor cerebrale.

3. **Hemoragiile**

Hemoragiile cerebrale cuprind: a) hemoragii capilare prin diapedeză şi b) hemoragii prin ruperea pereţilor arteriali.

a) Hemoragiile prin diapedeză sunt multiple, dând aspectul purpurei cerebrale. Apar de exemplu în embolia grasă cerebrală sau prin cauze toxice. La secţionare, creierul apare presărat de puncte roşii care nu dispar prin spălare.

b) Hemoragiile masive corespund tabloului clinic de apoplexie. Sângele care se acumulează în creier formează o colecţie până la mărimea unui măr. Peretele acestei colecţii este constituit din ţesut cerebral distrus, străbătut secundar de hemoragii prin diapedeză. La distanţă de zona hemoragică, ţesutul cerebral este edemaţiat şi colorat gălbui datorită pigmentului sanguin din zona hemoragică. În evoluţie, sângele este resorbit odată cu ţesutul cerebral necrobiotic din jurul hemoragiei care este evacuat prin corpi granuloşi. Resorbţia şi transformarea focarului hemoragic are loc prin celulele adventiţiale şi microgliale care se încarcă cu hemosiderină. În jurul focarului hemoragic se constituie un strat glial-fibros. La sfârşit, persistă, în locul cavităţii pline cu sânge, un mic spaţiu chistic cu conţinut lichid şi cu pereţii de culoare brună, care poate fi înlocuit complet printr-o cicatrice glială.

Sediul cel mai frecvent al focarelor hemoragice este în nucleii de la baza creierului: capsula externă, ptuamenul şi talamusul, mai rar cerebelul şi protuberanţa. În cazul când hemoragia se extinde, sângele pătrunde în ventriculii laterali, până la ventriculul IV, ducând la exitus.

Cauza hemoragiilor cerebrale este hipertensiunea arterială care acţionează asupra arterelor cerebrale alterate. (Creşterea exclusivă a tensiunii arteriale nu poate rupe vasele normale). Leziunile sunt localizate în arterele cerebrale mici. Aceste leziuni constau într-o *transformare hialină* (hialinoză) a stratului subendotelial şi a mediei, cu alterarea ţesutului elastic, ceea ce determină ruptura pereţilor arteriali şi hemoragia masivă.

V. *INFLAMAŢII*

Deosebim:

1. Inflamaţii cu punct de plecare în leptomeninge de unde pătrund în creier *(meningoencefalite);* 2. inflamaţii care lezează predominant substanţa cenuşie *(polioencefalite);* 3. inflamaţii care lezează predominant substanţa albă *(leucoencefalite)*; 4. inflamaţii purulente localizate. Asocierea polioencefalitei cu leucoencefalita este denumită *panencefalită.*

1. **MENINGOENCEFALITELE**

a) **Tuberculoza**

Macroscopic, meningoencefalita (sau meningita) TBC este situată în special la baza creierului. Leptomeningele prezintă un exsudat tulbure, gelatiniform, conţinând şi mici tuberculi cât o gămălie de ac. Totdeauna procesul inflamator TBC infiltrează şi cortexul cerebral din vecinătate (meningoencefalita). Odată

cu extinderea inflamaţiei de-a lungul arterelor apar endarterite TBC care duc la ramolismente situate mai ales în hipotalamus. Prin obstacole mecanice produse de exsudatul TBC bazilar apar tulburări în circulaţia lichidului cefalorahidian şi hidrocefalie internă.

b) **Sifilisul**

Leziunile meningocerebrale apar în sifilisul terţiar. Cele mai importante manifestări sunt:

1. *MENINGITA SIFILITICĂ:* situată la baza creierului, de unde procesul inflamator se extinse spre creier şi ventriculii laterali, dând o ependimită granulară. Concomitent se găsesc leziuni de endarterită luetică care duc la ramolismente cerebrale.

2. *PARALIZIA PROGRESIVĂ:* microscopic se constată infiltrate limfoplasmocitare perivasculare, proliferarea celulelor gliale, leziuni distrofice neuronale avansate. Macroscopic, creierul este atrofiat. Leptomeningele este îngroşat, albicios lăptos, în special la nivelul lobilor frontali. Leziunile cerebrale explică fenomenele de demenţă din paralizia progresivă.

3. *TABESUL DORSAL* prezintă leziuni de demielinizare în cordoanele posterioare din măduva spinării (care conduc sensibilitatea) şi în rădăcinile posterioare. Aceste leziuni explică tulburările de sensibilitate din tabes (parestezii, dureri, necoordonarea mişcărilor (ataxie).

2. **POLIOENCEFALITA ŞI POLIOMIELITA**

a) **Poliomielita anterioară acută** (paralizia infantilă) se caracterizează prin leziuni ale cordoanelor anterioare (motorii) din măduvă traduse prin: infiltrat inflamator perivascular, leziuni distrofice neuronale (intumescenţă, distrofie grasă), neuronofagie (proliferarea celulelor gliale care fagocitează neuronii alteraţi). Leziunile se pot extinde la bulb, punte şi zonele motorii centrale corticale (polioencefalită). Consecinţă: leziunile neuronilor motorii dau paralizii, atrofii nervoase şi musculare, contractarea extremităţilor.

Agentul cauzal este virusul poliomielitic. Infecţia are loc prin nas şi faringe. În afara leziunilor nervoase virusul poliomielitic determină leziuni musculare şi miocardice (miocardita poliomielitică).

b) **Encefalita epidermică (sau letargică sau von Economo)** evoluează clinic cu tendinţă irepresivă la somn. Microscopic, leziunile constau în infiltrate limfocitare nodulare în special în substanţa neagră (locus niger) şi în jurul apeductului Sylvius. După trecere a fazei acute persistă adesea manifestări de parkinsonism.

c) **Encefalita herpetică** se caracterizează prin inflamaţie necrozantă şi apariţia de incluzii nucleare în zona periferică a necrozei, situate în special în lobii temporali.

d) **Encefalita rabică** se caracterizează microscopic prin noduli gliali Babeş perineuronali, situaţi în substanţa cenuşie. Diagnosticul etiologic se pune pe baza corpusculilor Babeş-Negri, care reprezintă incluzii citoplasmice (evidenţiate prin coloraţia Mann) în celulele nervoase din cornul Ammon. Corpusculii Babeş-Negri reprezintă probabil aglomerări virotice.

3. **LEUCOENCEFALITA**

a) **Encefalomielita parainfecţioasă** apare în cursul sau după o boală infecţioasă virotică: rujeolă, varicelă, oreion sau gripă. Relaţia între encefa-

Scanned with OKEN Scanner

lită şi bolile infecţioase este incomplet clarificată. O importanţă specială are encefalomielita după vaccinare antivariolică *(encefalita postvaccinală).*

În aceste encefalite apar în tot sistemul nervos infiltrate limfocitare perivasculare, în special în jurul venelor, încât se găsesc leziuni de demielinizare perivasculară şi proliferarea glială. În cazurile grave de encefalită perivenoasă apar şi hemoragii perivasculare (vizibile şi macroscopic ca puncte roşii în substanţa albă cerebrală).

b) **Scleroza multiplă (scleroza în plăci)** se caracterizează în special prin leziuni întinse de demielinizare şi proliferare glială. Deoarece demielinizarea apare în focare, afecţiunea este denumită scleroză multiplă. În focarele proaspete se găsesc infiltrate limfocitare şi plasmocitare perivasculare. În jurul infiltratelor inflamatorii apar zone de demielinizare şi corpi granuloşi. După eliminarea deşeurilor celulare şi dispariţia celulelor inflamatorii, persistă numai proliferarea celulelor gliale. Acestea dau focarelor de scleroză o consistenţă dură şi o culoare cenuşie (plăcile de scleroză). Scleroza multiplă este o afecţiune nevindecabilă cu evoluţie continuă în pusee. Decesul se produce prin complicaţii infecţioase.

4. **ENCEFALITA PURULENTĂ**

Apare consecutiv localizării cerebrale a germenilor piogeni, care duc la constituirea *abceselor cerebrale.* Acestea prezintă la început un perete format din ţesut necrozat; ţesutul cerebral din jur este edematiat, de culoare gălbuie. Mai târziu se constituie un ţesut de granulaţie care se transformă treptat într-o capsulă fibroconjunctivă. Conţinutul abcesului este format din puroi gros, galben-verzui. Abcesele vechi au un conţinut mucos, inodor, neinfecţios.

Mărimea abceselor poate ajunge până la un măr. Sediul variază în funcţie de calea de producere: abcesele după traumatisme craniocerebrale deschise sunt situate în apropierea traumatismului; abcesele de la o otită medie supurată sunt localizate în lobii temporali sau în cerebel. Abcesele hematogene au sediul în special în encefal. Unele abcese pot rămâne mult timp fără simptome clinice, dar adesea dau fenomene de compresie sau invadează substanţa cerebrală şi pătrund în ventriculi.

VI. *NEOFORMAŢII*

a) **TUMORILE**

Provin în special din celule derivate din celulele gliale, de unde derivă şi termenul de *gliom.* Celulele gliomului pot fi de *aspect diferenţiat,* comparabile cu celulele gliale normale sau *nediferenţiat* cu elemente total diferite de celulele gliale normale. Se descriu următoarele tipuri de glioame:

1. **Astrocitomul** este format din celule gliale ramificate, cu nucleu veziculos, asemănătoare astrocitelor normale şi o reţea densă de fibre gliale. Sediul astrocitomului este de obicei în emisferele cerebrale. De regulă este neprecis delimitat.

2. **Oligodendrogliomul** este constituit din celule gliale mici, rotunde, sărace în fibre, asemănătoare celulelor oligodendrogliale. Celulele tumorale au un nucleu mic rotund ca al limfocitelor, citoplasmă puţin şi limite neprecise. Are o creştere lentă.

Scanned with OKEN Scanner

3. **Ependimomul** constă din elemente asemănătoare celulelor epiteliale, poligonale sau cilindrice, aranjate în rozete, centrate de mici lumene. Celulele ependimomului corespund celulelor ependimare care căptuşesc ventriculii cerebrali. Tumora este mai frecvent situată în jurul ventriculului IV, proeminând în lumenul ventricular.

4. **Meduloblastomul** reprezintă o denumire comună pentru un grup de tumori situate în vecinătatea cerebelului, în special la copii. Vârsta la care apare precum şi arhitectura tumorală, cu celulele asemănătoare formelor celulare din creierul embrionar (meduloblaste) includ meduloblastomul printre tumorile embrionare. Are o creştere rapidă şi un prognostic grav.

5. **Glioblastomul multiform** este constituit din celule cu numeroase atipii. Este o tumoră foarte malignă.

Glioamele se mai pot clasifica şi în funcţie de gradul de diferenţiere (mitoze, atipii) în 3 sau 4 grade.

Macroscopic, glioamele au o culoare albicioasă şi o consistenţă variabilă în funcţie de cantitatea de fibre gliale. Uneori conţin numeroase vase cu pereţi subţiri (gliom telangiectatic) luând o culoare cnuşiu-roşie. În acest caz pot apare hemoragii intratumorale care simulează o hemoragie cerebrală. În unele cazuri se constată edemul şi ramoliţia gliomului, ducând la transformări chistice. Frecvent, în gliomele cu creştere rapidă se găsesc zone de necroză. În timp ce astrocitoamele şi oligodendroglioamele bine diferenţiate infiltrează difuz zone mari din encefal, tumorile cu un grad mai mare de malignitate sunt aparent delimitate de ţesutul din jur. Glioamele metastazează aproape exclusiv prin spaţiile de circulaţie ale lichidului cefalorahidian, de exemplu meduloblastomul poate invada tot spaţiul subarahnoidian medular, înconjurând măduva spinării ca o manta. Creierul este frecvent sediul metastazelor, mai ales al cancerelor bronhopulmonare.

b) **PROCESE DISGENETICE CU CARACTER BLASTOMATOS**

Sub acest termen sunt reunite acele afecţiuni familiale localizate pe piele, ochi şi sistemul nervos, care pot prezenta caracter tumoral, de hamartom.

1. **Neurofibromatoza generalizată**

2. **Scleroza tuberoasă** se caracterizează prin prezenţa unor circumvoluţii mai late şi mai dure datorită proliferării gliale. Pe lângă modificările corticale se găsesc frecvent tumori în pereţii ventriculari. Clinic se constată paralizii şi contracturi. Scleroza tuberoasă se asociază cu nevi ai glandelor sebacee, fibroame cutanate, tumori benigne ale organelor interne, în special tumori retiniene, rabdomiomul cordului şi angiomiolipomul renal.

3. **Angiomatoza sistemului nervos central** (boala Hippel-Lindau) constă în asocierea unei angiomatoze retiniene cu un hemangiom capilar localizat în cerebel.

4. **Angiomatoza encefalo-trigeminală** (boala Sturge-Weber) constă dintr-un nev vascular al pielii feţei asociate cu un angiom calcificat al leptomeningelui. Tumorile sunt situate în teritoriile cutanate şi meningeale inervate de trigemen.

5. **Siringomielia** are o poziţie specială faţă de procesele disgenetice asociate cu tumori. Se caracterizează prin prezenţa de cavităţi în măduva

Scanned with OKEN Scanner

spinării situate în spatele canalului medular şi rareori în comunicare cu acesta. Aceste cavităţi se pot extinde de la bulb la măduva lombară sau sunt localizate predominant în măduva cervicală. Cantităţile conţin un lichid incolor sau gălbui. Peretele cavităţilor este neted sau neregulat.

VII. *LEPTOMENINGELE*

1. HEMORAGIILE

În hemoragiile leptomeningeale, sângele se acumulează între pia şi arahnoidă, în spaţiul subarahnoidian. În afară de cauzele obişnuite (traumatismul, inclusiv cel obstetrical, boli de sânge) un rol important îl are *ruptura anevrismului arterelor de la baza creierului.* Acesta este situat la confluenţa vaselor care formează poligonul arterial al lui Willis, mai frecvent la nivelul ramurilor sale anterioare. Anevrismele se constituie în timp îndelungat, pe baza defectelor congenitale ale mediei vaselor cu distrugerea structurilor elastice. Hemoragia prin ruptura anevrismului se instalează brutal, după o îndelungată perioadă de latenţă fără simptome din partea anevrismului. Sângele invadează creierul şi pătrunde în sistemul ventricular, ducând la exitus.

2. MENINGITA PURULENTĂ

Puroiul este situat în spaţiul subarahnoidian de unde se extinde spre cisternele bazale şi spre cortexul cerebral *(meningoencefalită).* De obicei exsudatul purulent este situat pe convexitatea creierului (meningita convexităţii sau în cască), dar se poate extinde la baza creierului. De la nivelul bazei creierului, puroiul poate pătrunde prin găurile lui Luscka şi Magendie în ventriculii cerebrali.

Microbii care produc meningită purulentă ating leptomeningele posttraumatic sau prin extindere de la o infecţie de vecinătate: otită medie (prin tromboflebita sinusului sigmoid), infecţii ale buzei superioare (prin tromboflebita sinusului cavernos), erizipelul pielii capului, abces orbital, abces cerebral sau pe cale hematogenă. În meningita menigococică poarta de intrare este spaţiul nazo-faringean.

3. MENINGITA NEPURULENTĂ

a) **Meningita acută seroasă** se caracterizează prin hiperemie şi lichid cefalorahidian uşor tulbure, sub tensiune. Reprezintă fie stadiul de debut al unei meningite purulente, fie însoţeşte unele boli infecţioase: scarlatină, gripă, oreion, etc.

b) **Meningita limfocitară** este produsă de virusuri Coxasackie sau Echo sau reprezintă stadiul iniţial al unor encefalite grave.

4. TUMORILE

Cele mai frecvente tumori leptomeningeale sunt *meningioamele* care îşi au originea în celulele arahnoidei. Meningiomul este constituit din celule plate sau fuziforme, care uneori pot forma fibre reticulinice sau conjunctive; în cazul când acestea lipsesc, aspectul este asemănător unui epiteliu. Celulele plate se distribuie concentric. În mijlocul acestor formaţiuni se găsesc celule cu modificări

Scanned with OKEN Scanner

regresive, uneori ţesut conjunctiv sau vase hialinizate. Tot în centrul plajelor celulare apar calcificări care se extind spre periferie. Tumorile meningeale cu formaţiuni calcificate dispuse stratificat poartă denumirea de *psamoame.*

Meningioamele apar macroscopic ca formaţiuni nodulare aderente la dura mater. Se localizează în special de-a lungul coasei creierului. Meningioamele comprimă, dar nu infiltrează creierul.

B. COMPONENTA GANGLIONARĂ A SISTEMULUI NERVOS

I. GANGLIONII SPINALI

a) În **herpes zoster** sunt lezate celulele nervoase şi fibrele nervoase respective din ganglionii spinali. În segmentul de piele corespunzător teritoriului inervat de fibrele nervoase respective apar vezicule dispuse în bandă. În cazul lezării ganglionului Gasser al nervului trigemen se găsesc vezicule situate pe cornee, care pot da tulburări grave.

b) **Poliganglioradiculonevrita Guillain-Barré** reprezintă o afecţiune inflamatorie particulară a ganglionilor spinali, în care sunt lezate rădăcinile nervoase din măduva spinării. Se constată leziuni ale tecilor de mielină şi infiltrate limfocitare. În interiorul rădăcinilor nervoase inflamate se formează un exsudat bogat în proteine însă fără înmulţirea celulelor care se extinde în spaţiul subarahnoidian, astfel încât lichidul cefalorahidian apare bogat în proteine, dar este lipsit de celule *(disociere albumino-citologică).*

Afecţiunea se extinde rapid în sens ascendent cuprinzând treptat toate rădăcinile nervoase. Apare astfel o paralizie ascendentă rapidă (paralizie Landry). Cauza radiculonevritei nu este cunoscută. Se incriminează procese alergice.

II. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

a) Neuronii din ganglionii vegetativi prezintă leziuni asemănătoare celor din sistemul nervos central în *afecţiuni dismetabolice,* de exemplu în tezaurismozele neuronale sau în paralizia agitată.

b) Neuronii din ganglionii vegetativi au o mai mare capacitate de regenerare şi hipertrofie decât cei din sistemul nervos central. Apar astfel *tumori* care conţin celule neuronale ganglionare şi fibre nervoase *(ganglioneuroame).* În formele imature, formarea de prelungiri neuronale este abia schiţată. În locul celulelor ganglionare mature, se găsesc celule care amintesc pe acelea din cursul dezvoltării embrionare precoce. Astfel de tumori, denumite *neuroblastoame* apare în special în medulosuprarenală şi în ganglionii vegetativi *(simpaticoblastoame)* ca şi la nivelul mucoasei olfactive *(estezioneuroblastoame).*

În absenţa dezvoltării plexului nervos intramural al intestinului terminal *(aganglionie)* apare o hipertrofie a segmentului intestinal respectiv *(megacolon sau boala Hirschsprung).* În cazul diminuării celulelor nervoase în zona cardiei apar tulburări ale funcţiei cardiei *(achalasie).*

Scanned with OKEN Scanner

C. NERVII ŞI RĂDĂCINILE NERVOASE

INFLAMAŢII ŞI DISTROFII

a) În **nevrita** tipică, care lezează nervii simetric şi succesiv (polinevrita) apare un exsudat inflamator în ţesutul conjunctiv dintre fibrele nervoase. Ca urmare, apar leziuni ale tecilor de mielină şi ale axonului. În teritoriul lezat, persistă numai ţesutul conjunctiv inflamat şi hiperplaziat şi puţine fibre nervoase nelezate. Hiperplazia conjunctivă este uneori atât de intensă, încât nervul este îngroşat, de aspect nodular. În stadiile tardive, nervul poate dispare treptat în ţesutul conjunctiv. Cauza nevritelor locale poate fi un traumatism urmat de infecţie sau o panarterită nodoasă de vecinătate.

b) Alte leziuni ale nervilor sunt produse prin tulburări metabolice sau toxice (de exemplu taliu sau plumb), care determină de obicei **polinevrite**. Unele toxice acţionează electiv pe anumiţi nervi, de exemplu plumbul pe nervul radial, alcoolul pe nervul peroneu. Polinevritele pot apare de asemeni *după* anumite infecţii ca şi encefalita postvaccinală sau parainfecţioasă. În acest cadru intră difteria, care prin leziunile celulelor nervoase poate determina paralizii post difterice.

TUMORI

Tumorile nervilor şi ale rădăcinilor nervoase sunt formate din celule alungite-fuziforme, care reprezintă celule Schwann modificate, precum şi din fibre reticulinice şi colagene în cantitate variabilă. Se deosebesc următoarele forme:

a) **Neurinomul** (neurilemom, neurolemom, Schwannom) este constituit din celule precursoare ale celulelor Schwann şi puţine fibre colagene şi reticulinice. Celulele au aspect fuziform şi se dispun în vârtejuri sau fascicule împletite. Nucleii se orientează în şiruri paralele foarte caracteristice *(aspect de palisadă)*. În alte neurinoame se găseşte o arhitectură reticulară, cu insule de celule spumoase, sau o dispoziţie edematos-mucoidă, până la formarea de chiste. Din acest punct de vedere, neurinoamele se clasifică în: tipul fascicular (Antoni A) şi tipul reticular (Antoni B).

Neurinoamele pot apare în orice nerv, dar mai frecvent la nivelul emergenţei *nervului acustic,* între cerebel şi protuberanţă. Această tumoră comprimă cerebelul şi protuberanţa dând simptome clinice caracteristice.

b) **Neurofibromul** se poate dezvolta pe traseul nervilor cranieni sau periferici. Provine din celulele Schwann, fibroblaste şi uneori celulele perineurale. Macroscopic apare ca o mărire fuziformă a nervului afectat. Microscopic, tabloul celular se caracterizează prin celule fuziforme cu prelungiri lungi şi nuclei subţiri şi alungiţi, aranjate lax şi neregulat. Spre deosebire de schwannom, *neurofibromul cuprinde fibre nervoase.* Se observă de asemenea benzi conjunctive şi reticulinice.

Apariţia multiplă pe traiectele nervoase, în piele şi în organe a neurofibroamelor este denumite *neurofibromatoza Recklinghausen.* Este o afecţiune ereditară, asociată adesea cu pete pigmentare cutanate sau/şi cu meningioame multiple. Nu rareori apare în cadrul neurofibromatozei un fibrosarcom dezvoltat dintr-un nodul de neurofibrom *(sarcom neurogen).*

Scanned with OKEN Scanner

MEDICINALIS

Lucrarea *Profesorului doctor* ***Constantin Taşcă*** *(1929-1994)*, personalitate de prestigiu a medicinei româneşti, membru al *Academiei de Ştiinţe Medicale*, este rezultatul unei îndelungate experienţe didactice şi ştiinţifice. Morfopatologia, această ştiinţă preclinică fundamentală ce face legătura între simptomatologia clinică şi cea patomorfică, este analizată în această carte după modelul logic al cursurilor universitare, cu prezentarea patologiei generale şi a patologiei speciale.

Prin bogăţia informaţiilor şi exprimarea clară şi concisă " ***Cursul de Morfopatologie*** " este indispensabil studenţilor, celor ce se pregătesc pentru examenul de licenţă şi medicilor de diferite specializări.

Scanned with OKEN Scanner